

T  
A  
  
B  
U

3-4 | 2009

# Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

<b>Pääkirjoitus</b>	3	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus – missä mennään? <i>Marja-Liisa Partanen</i>
	4	Koksibien verenkiertohaitat – välitilinpäätöksen aika <i>Ilari Paakkari   Pirkko Paakkari</i>
	12	Antimikrobiset suuvedet vähentävät oikein käytettyinä suun mikrobeja ja ientulehdusta <i>Aira Lahtinen   Anja Ainamo</i>
	16	Puolet vaihtokelpoisista lääkevalmisteista kaupan <i>Laura Korkeamäki   Johanna Timonen   Reeta Heikkilä</i>
<b>Kasvirohdosvalmisteet</b>	20	Kesäiset muistikukat <i>Sari Koski</i>
	22	Varovasti kiinalaisia yrttejä ja rohdosvalmisteita <i>Anna-Liisa Enkovaara</i>
<b>Ex tempore</b>	24	Mahdollinen interaktio klopidogreelillä ja protonipumpun estäjillä <i>Kirsti Villikka</i>
<b>Biologiset lääkkeet</b>	25	Allergiat ja allergeenivalmisteet <i>Kristiina Airola   Sirkku Saarela</i>
	27	HYKS:n iho- ja allergiasairaalan rooli allergeeni- valmisteiden laatusurannassa <i>Soili Mäkinen-Kiljunen</i>
<b>Terveystieteiden laitteista ja tarvikkeista</b>	31	Katsaus terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden vaaratilanneilmoituksiin <i>Jari Knuuttila   Hannu Seitsonen   Tomi Kauppinen</i>
<b>Eläinlääkkeistä</b>	35	Mistä tietoa eläinlääkkeistä? <i>Jouko Koppinen</i>

Lue TABUa myös Lääkelaitoksen verkkosivuilta [www.laakelaitos.fi/julkaisut/TABU](http://www.laakelaitos.fi/julkaisut/TABU) tai etsi vapaa sana -haulla TABUista artikkeleita Terveysportista [http://www.terveysportti.fi/terveysportti/ekirjat.koti?p\\_db=tab](http://www.terveysportti.fi/terveysportti/ekirjat.koti?p_db=tab)



Marja-Liisa Partanen  
Ylijohtaja  
Lääkelaitos

## Pääkirjoitus

# Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus – missä mennään?

Tasavallan presidentti antoi 15.5.2009 hallituksen esityksen eduskunnalle laiksi Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta. Kysymyksessä on esitys virastoa koskevaksi hallintolaiksi. Sosiaali- ja terveysministeriö on aiemmin tehnyt päätöksen keskuksen sijoittamisesta Kuopioon. Itse aloitin työt Lääkelaitoksen ylijohtajana helmikuussa keskellä organisatiouudistusta. Taisin aloittaa työni myrskyn silmissä, kuten lääkehallinnon tilannetta kuvattiin viime syksyn TABUn pääkirjoituksessa.

Hallituksen esityksen tavoitteena on organisoida lääkehuollon hallinto uudelleen siten, että Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen keskitetään sosiaali- ja terveysministeriön hallinnonalan lääkealan osaaminen.

Tarkoituksena on saada lääkkeisiin liittyvää osaamista nykyistä paremmin osaksi sosiaali- ja terveydenhuollon palvelujärjestelmää, parantaa lääkehuollon lupa- ja valvontatoimintaa, varmistaa lääkkeiden saatavuus koko maassa, parantaa lääke- ja lääkitysturvallisuutta sekä huolehtia osaltaan lääkealan tutkimus- ja kehittämistoiminnasta. Lisäksi tavoitteena on järjestää kansallinen lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointi sekä kehittää lääkealan kansainvälistä ja EU-vaikuttavuutta.

Sosiaali- ja terveysministeriö pyysi lausunnot sidosryhmiltä ja järjesti kuulemistilaisuuden huhtikuussa. Suurimmassa osassa kirjallisia lausuntoja lääkehuollon uudelleen organisoimista pidettiin perusteltuna. Lupa- ja valvontatehtävien sekä tutkimus- ja kehittämistehtävien sijoittamisesta samaan organisaatioon painotettiin tehtävien riippumattomuuden ja rahoituksen erillisyyden turvaamista.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen tehtäväkokonaisuuksiksi on ehdotettu lääkealan lupa- ja valvontatehtäviä, lääkealan tutkimus- ja kehittämistehtäviä sekä lääketiedon tuottamista ja välittämistä lääkehuollon ja lääkehoitojen vaikuttavuuden parantamiseksi.

Hallituksen esityksen mukaan uusi keskus edis-

täisi väestön terveyttä ja turvallisuutta valvomalla lääkkeitä ja lääketieteellisesti käytettäviä kudoksia sekä kehittämällä lääkealaa. Tutkimus- ja kehittämistoiminnalla tuettaisiin muun muassa lääkkeisiin liittyvää yhteiskunnallista päätöksentekoa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen tarkoituksena on tehdä esimerkiksi lääkepoliittista ja lääketaloustieteellistä tutkimusta sekä rakentaa lääkealan yhteistyötä tutkimuksessa ja kehittämisessä. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus takaisi turvallisten lääkkeiden lisäksi myös lääketieteellisesti käytettävien kudosten turvallisuuden. Terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita koskevat tehtävät siirtyisivät kuitenkin uudistuksen myötä Valviraan. Uusi keskus toimisi tiiviissä yhteistyössä lääkealan toimijoiden ja sidosryhmien kanssa.

Hallituksen esitys antaa uudelle organisaatiolle raamit ja ohjaa uuden lääkealan toimijan rakentamista. Keskukseen toimintamalleja ja organisaatiorakennetta suunniteltaessa otetaan huomioon lupa- ja valvontatehtävien puolueettomuus sekä tieteellisen tutkimuksen riippumattomuus. Tärkeää on myös toimintatapojen muotoutuminen niin, että uudistuksen tavoitteiden mukaisesti Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus pystyy palvelemaan onnistuneesti lääkealaa ja terveydenhuoltoa.

Nykyinen Lääkelaitos on antanut merkittävästi asiantuntemustaan tämän hallituksen esityksen valmisteluun. Laitoksesta löytyy huippuosaamista organisaatiouudistuksen eteenpäin viemiseen. Uudistukset vaativat ennakkoluulottomuutta, rohkeutta ja asiantuntijuutta, mutta niissä tarvitaan myös yhteenkuuluvuutta. Uudistukset antavat paljon mahdollisuuksia mutta niihin liittyy myös riskin mahdollisuuksia. Tässä uudistuksessa on käytettävä voimavaroja uudistuksen huolelliseen eteenpäin saattamiseen, riskien minimoimiseen ja ennen kaikkea samanaikaisesti on pystyttävä turvaamaan lääkevalvonta varsin haastavassa ja monimuotoisessa muutostilanteessa.



Ilari Paakkari  
LKT, professori  
Biolääketieteen laitos, farmakologia  
Helsingin yliopisto

Pirkko Paakkari  
LKT, asiantuntijalääkäri  
Kustannus Oy Duodecim

## Koksibien verenkiertohaitat – välitilinpäätöksen aika

*Tulehduskipulääkkeet yhdistettiin verenkierron protromboottisiin tapahtumiin vuonna 2004, kun COX-2 -selektiivinen rofekoksibi vedettiin pois käytöstä suurentuneen sydäntapahtumien vaaran johdosta. Rofekoksibin verenkiertohaitalle esitettiin seuraavia selitysmalleja: 1) rofekoksibin haitallisuus oli näennäistä ja johtui verrokkilääke naprokseenin verenkiertoa suojaavasta mini-ASA:n kaltaisesta vaikutuksesta, 2) kyseessä oli muihin saman ryhmän aineisiin liittymätön, vain rofekoksibista johtuva vaikutus 3) kyseessä oli COX-2 -selektiivisten tulehduskipulääkkeiden luokkavaikutus, 4) kyse on kaikkien tulehduskipulääkkeiden luokkavaikutuksesta. Tällä hetkellä tutkimustiedosta löytyy tukea kaikilla mainituilla neljälle hypoteesille. Totuutta joutuu etsimään ainakin 145 000 potilasta käsittävistä satunnaistetuista tutkimuksista ja jopa 3,5 miljoonan potilaan havainnoivista tutkimuksista (1). Tässä kirjoituksessa pyritään selvittämään koksibien kardiovaskulaarihaittoja nojautuen tärkeimpiin koksibien kontrolloituihin tutkimuksiin sekä uusimpiin kontrolloitujen ja epidemiologisten tutkimuksien yhteenvetoihin ja meta-analyysihin. Valikoidusti esitetään perustutkimuksia koksibien hyötyjen ja haittojen farmakologiasta.*

### Koksibien haitta vai naprokseenin suojavaikutus?

Tärkeimmissä koksibien kontrolloiduissa tutkimuksissa perinteisiä tulehduskipulääkkeitä käytettiin verrokkilääkkeinä nivelrikon tai reuman hoidossa. Näin saatiin tietoa lääkkeiden välisistä haittavaikutuksien esiintymiseroista, mutta ei varmuutta haittojen esiintyvyydestä lumeeseen verrattuna.

**VIGOR**-tutkimuksessa hoidettiin 8 000 reumapotilasta rofekoksibilla (50 mg x 1) tai naprokseenilla (500 mg x 2) noin 12 kuukauden ajan. Rofekoksibin käyttäjillä oli kaksi kertaa enemmän verenkiertotapahtumia (kuolema, sydäninfarkti, halvaus) kuin naprokseenin käyttäjillä.

Tutkimus ei antanut tietoa siitä, onko naprokseenin verenkiert-

tovaikutus suojaava, samanlainen tai haitallisempi kuin lumehoidon. Naprokseenista, kuten muistakaan perinteisistä tulehduskipulääkkeistä (poislukien ASA) ei ennen koksibiaikaa ollut lumekontrolloituja laajoja tutkimuksia, jotka olisi suunniteltu verenkiertohyötyjen tai haittojen kartoittamiseksi. Toistaiseksi ainoa selekoksibin ja naprokseenin lumekontrolloitu tutkimus

**ADAPT** keskeytettiin ennen määraikaa eikä sen tuloksista voi vetää varmoja johtopäätöksiä (44). **TARGET**-tutkimuksessa naprokseenin, ibuprofeenin ja lumirakoksibin verenkiertoriski oli kaikilla samansuuruinen (34). Suuren verenkiertoriskin potilaissa ibuprofeenin käyttäjillä oli verenkiertotapahtumia enemmän kuin naprokseenin tai lumirakoksibin käyttäjillä (35). Kearney

ym:n 138:n satunnaistetun tutkimuksen meta-analyysissä diklofe-naakin ja ibuprofeenin, toisin kuin naprokseenin, suuret annokset lisäsivät kardiovaskulaarita-pahtumien, pääosin sydäninfarktien, vaaraa (29). Toisaalta retrospektiivisessä laajassa n. 450 000 potilaan kohorttitutkimuksessa naprokseenin ja ibuprofeenin sydäntapahtumien riski oli samanlainen (2), ja noin 60:n havaintotutkimuksen systemaattisen analyysin mukaan naprokseenin verenkiertoriski ei-käyttäjien verrattuna oli samaa tasoa 0.99 (CI 0.89–1.09) kuin muiden perinteisten tulehduskipulääkkeiden esimerkiksi ibuprofeenin 1.09 (CI 0.99–1.20) (3).

Perinteiset tulehduskipulääkkeet estävät palautuvasti verihii-taleiden tromboksaania tuottavaa COX-1 -entsyymiä, toisin kuin



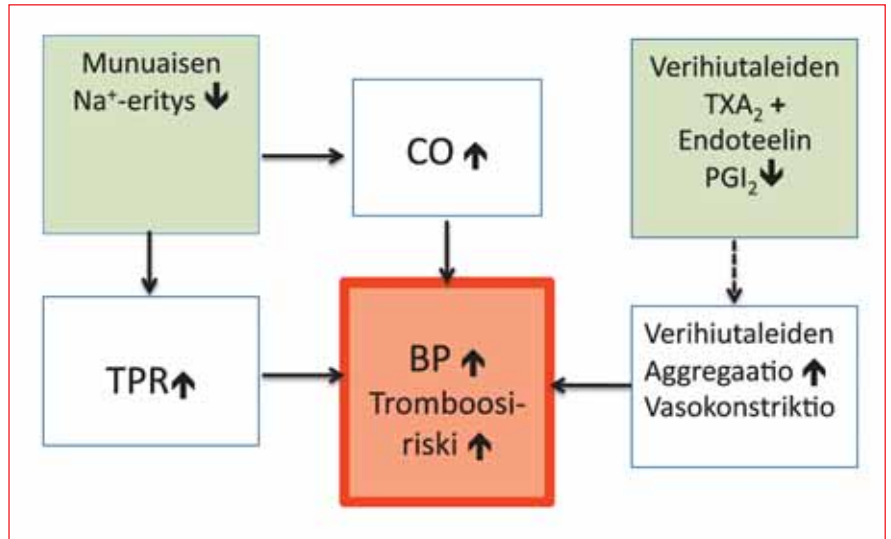
asetyylisalisyylihappo, jonka vaikutus verihiutaleihin on pysyvä. Säännöllisesti käytettynä naprokseeni (500 mg x 2) esti verihiutaletoimintaa ASA:n (100 mg x 1) veroisesti (4). Tärkeä vaikutusero oli kuitenkin se, että naprokseeni, toisin kuin mini-ASA, esti merkittävästi myös antiagregatorisen ja vasodilatoivan prostasyklinin tuotantoa. Naprokseenin perusfarmakologia ei siis lupaa mini-ASA:n veroista antitromboottista vaikutusta. Satunnaistettujen pitkäaikaistutkimuksien mukaan pienen ASA-annoksen jatkuva käyttö vähentää sydäninfarktin vaaraa 25–30 % (5, 6). Sekä havaintotutkimuksien että kontrolloitujen tutkimuksien meta-analyysissä päädyttiin siihen, että naprokseenin vähäisempi suojavaikutus (14 %) ei voi selittää **VIGOR**-tutkimuksen tuloksia (3, 29, 45).

### Rofekoksibeilla muita koksibeja suurempi verenkiertoriski?

Epidemiologisista selvityksistä ja tutkimusten systemaattisista analyyseistä saa halutessaan tukea kaikille asiasta esitetyille mielipiteille.

Ennen vuotta 2003 julkaistujen rofekoksibitutkimuksien yhteisanalyysissä (23 tutkimusta, 14 000 potilasvuotta) verenkiertotapahtuman vaarassa ei ollut eroja verrattuna lumehoitoon tai muihin perinteisiin tulehduskipulääkkeisiin kuin naprokseeniin (7). Analyysin mukaan rofekoksibin käyttöön liittyvät verenkiertotromboosin vaarasuhteet olivat 0.84 (lumeeseen verrattuna), 1.69 (naprokseeniin verrattuna) ja 0.79 (muihin tulehduskipulääkkeisiin verrattuna). Toisaalta vuonna 2006 julkaistussa analyysissä rofekoksibilla on annossuhteessa lisääntynyt verenkiertoriski selekoksibiin tai perinteisiin tulehduskipulääkkeisiin verrattuna (rofekoksibi 1.33–2.19, naprokseeni 0.97, selekoksibi 1.06, ibuprofeeni 1.07, diklofenaakki 1.40) (3).

Rofekoksibin poikkeavuuteen tai naprokseenin suojavaikutukseen viittasi epäsuorasti ensimmäisen koksibin, selekoksibin, pitkäaikaistutkimus (**CLASS**) (33), jossa reuma- tai nivelrikko-



Kuva. Koksibien ja perinteisten tulehduskipulääkkeiden verenkiertovaikutusten mahdolliset mekanismit välittyvät munuaisten ja verihiutalevaikutuksen kautta. Na<sup>+</sup> = natrium, CO = sydämen minuuttitilavuus, TPR = perifeerinen vastus, BP = verenpaine, TXA<sub>2</sub> = verihiutaleiden COX-1:n tuottama tromboksaani; PGI<sub>2</sub> = endoteelin tuottamana prostasykliini; + = vaikutus ei muutu; katkoviiva (- - -) = vaikutus etenkin COX-2-selektiivisillä tulehduskipulääkkeillä.

potilailla selekoksibilla, diklofenaakilla tai ibuprofeenilla oli noin vuoden hoitoaikana yhtä paljon vakavia verenkierron haittoja. **CLASS**-tutkimus erosi **VIGOR**-tutkimuksesta siinä, että ASA:a käytti noin viidennes potilaista. On myös oletettavaa, että rofekoksibitutkimuksen potilailla (reuma) oli suurempi kardiovaskulaaririski kuin selekoksibitutkimuksen potilailla (reuma ja nivelrikko).

Vaikka naprokseenin käyttö verrokina on saattanut lisätä rofekoksibin laskennallista vaaraa, osoittautui rofekoksibin verenkiertotapahtumien vaara lumehoitoon verrattuna (riskisuhde 1.92, CI 1.19–3.11) niin suureksi, että paksusuolen polyypin estotutkimus (**APPROVE**) lopetettiin ennen määräaikaa. **APPROVE**-tutkimuksessa potilaiden verenkiertoriski oli suurentunut vielä vuoden ajan kolme vuotta kestäneen hoidon lopettamisen jälkeen (RR 1.79, CI 1.17–2.73) (37). Näin pitkäaikaista riskin jatkumista on vaikea selittää verihiutaleiden proagregatorisella vaikutuksella. Rofekoksibin pitkäaikaishaitan syynä voi olla valtimosairautta kiihdyttävä vaikutus ja/tai verenpainetta kohottava vai-

kut. Rofekoksibi, toisin kuin selekoksibi tai naprokseeni, kohotti merkittävästi ambulatoorisesti mitattua keskiverenpainetta kuuden viikon hoidon jälkeen (38). Akuutisti ilmenevän haitan voi osin selittää se, että ASasta, naprokseenista tai selekoksibista poiketen rofekoksibi esti pienellä pitoisuudella COX-2:n lisäksi myös PGI<sub>2</sub>-syntetaasia, jolloin antiagregatorinen ja vasodilatoiva prostasykliini estyy kahdella tasolla (8).

### Verenkiertohaitat koksibien luokkavaikutus?

Mukherjee kumppaneineen esitti vuonna 2001 epäilyn, että verenkiertohaitat ovat koksibien luokkavaikutus (9). Kun **VIGOR**- ja **CLASS**-koksibitutkimuksien sydäninfarktin insidenssejä (% per vuosi) verrattiin ASA-hoitotutkimuksien lumeryhmien vastaaviin lukuihin, haittojen ilmaantuvuus oli lumeryhmissä 0,52 % (n=23 407), rofekoksibilla 0,74 % (n=4 047) ja selekoksibilla 0,80 % (n=3 987). Nämä eri tutkimuksista poimitut luvut eivät ole sitova näyttö, mutta antavat aiheen lisäselvityksille.

Kokeellisesti COX-2 -salpaus lisää laminaarisen verivirtauksen

Taulukko 1. Koksibien verenkiertotapahtuman vaara: kontrolloidut tutkimukset.

Tutkimus	Koksibi	Verrokki	Potilaiden lkm	Verenkiertotapahtuman vaara
<b>VIGOR</b> <i>Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research trial (2000) (32)</i>	rofekoksibi	naprokseeni	8 000	rofekoksibi > naprokseeni
<b>CLASS</b> <i>Celecoxib long-term safety study (2000) (33)</i>	selekoksibi	ibuprofeeni, diklofenaakki	8 000	selekoksibi = ibuprofeeni, diklofenaakki
<b>TARGET</b> <i>Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (2004) (34–36)</i>	lumirakoksibi	ibuprofeeni, naprokseeni	18 000	lumirakoksibi = ibuprofeeni, naprokseeni
<b>APPROVe</b> <i>Adenomatous polyp prevention on Vioxx (2005) (16, 37)</i>	rofekoksibi paksusuolen polyyppien estossa	lume	2 586	rofekoksibi > lume
<b>CRESCENT</b> <i>The Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (2005) (38)</i>	selekoksibi, rofekoksibi	naprokseeni	404	BP rofekoksibi > selekoksibi, naprokseeni
<b>EDGE</b> <i>Etoricoxib Versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (2005) (39–40)</i>	etorikoksibi	diklofenaakki	7 111	etorikoksibi = diklofenaakki etorikoksibilla diklofenaakkaa enemmän verenpaineen kohoamista ja renovaskulaarihaittoja
<b>PreSAP</b> <i>Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps (2006) (41)</i>	selekoksibi paksusuolen polypoosien estossa	lume	1 561	selekoksibi = lume
<b>APC</b> <i>Adenoma prevention with celecoxib (2006) (42)</i>	selekoksibi paksusuolen polypoosien estossa	lume	2 035	selekoksibi > lume
<b>MEDAL</b> <i>Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term program (2006) (43)</i>	etorikoksibi	diklofenaakki	34 701	etorikoksibi = diklofenaakki
<b>ADAPT</b> <i>Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial (2006) (44)</i>	selekoksibi Alzheimerin taudin estossa	naprokseeni, lume	2 528	naprokseeni > lume = selekoksibi
<b>PRECISION</b> <i>Prospective Randomized Evaluation of celecoxib Integrated safety (2009) (31)</i>	selekoksibin turvallisuus korkean CV-riskin niveliiriko- ja reumapotilailla potilailla	ibuprofeeni naprokseeni	20 000	tutkimus on kesken

aiheuttamaa verihitaleiden aktiivatiota (10). Sepelvaltimon ohitusleikkauksessa perioperatiivisesti laskimoon annettu parekoksibi (valdikoksibin ahiolääke) ja oraallinen valdekoksibi lisäsivät vakavien verenkiertotapahtumien vaaraa lumehoitoon verrattuna (11). Toisaalta, verisuoniin kajoamattomassa kirurgiassa COX-2-salpauksella ei ollut haitallista vaikutusta lumehoitoon verrattuna (12).

Verisuonen vaurio tai elimistön tulehduksellisten säätelijöiden

vaikutus lisää COX-2:n ilmentymistä. Tällaisia vaurioita ja tulehduksellisia tapahtumia ovat sepelvaltimon ohitusleikkauksen lisäksi ateroskleroosi ja ehkä myös systeemiset infektiot. Verisuonen COX-2:n ilmentymistä lisää myös kohonnut veren sokeri (13) sekä yleisesti katsoen ikäänntyminen (14).

Koksibit vähentävät systeemistä prostasykliinin tuotantoa mitattuna virtsan metaboliitteina. Äskettäin kehitetyssä geenipuutosmallissa aiheutettiin koksibi-

hoitoa vastaava osittainen COX-2:n estyminen. Kehityshäiriöitä ei ilmennyt ja munuaisen toiminta oli lähes normaali. Hiiret tuottivat 50 % vähemmän prostasykliiniä ja normaalit määrät PGE<sub>2</sub>:ta ja tromboksaania. Merkittävin häiriö oli lisääntynyt tromboositaipumus. Prostasykliinin osuutta aterotromboosissa osoittaa myös se, että sen reseptorin geenin deleetio lisää tromboosiriskiä (15).

Koksibien uusien mahdollisten käyttöaiheiden (paksusuolen po-

lypoosi ja Alzheimerin tauti) tutkimus toi tietoa myös niiden pitkäaikaisista verenkiertohaitoista lumehoitoon verrattuna. Paksusuolen polypoosin satunnaistetuksessa, lumekontrolloidussa estotutkimuksessa (**APPROVe**) rofekoksibin verenkiertovaara suureni merkittävästi vasta 18 kuukauden hoidon jälkeen (16). Sydämeen tai aivoihin kohdistuneet tromboottiset tapahtumat olivat sataa potilasvuotta kohden 0.78 lumeryhmässä ja 1.50 rofekoksibiryhmässä (25 mg/vrk). Tapahtumien ero oli siis alle yksi tapaus sataa potilasvuotta kohden. Ryhmien verenkiertokuolleisuudessa ei ollut eroa. Tästä huolimatta **APPROVe**-tutkimus vaikutti ratkaisevasti rofekoksibin käytöstä poistamiseen.

Selekoksibilla tehtyjen kolorektaaliadenomien estotutkimuksien (**APC** ja **PreSAP**) yhdistetty turvallisuusanalyysi osoitti, että kolmen vuoden seuranta-aikana selekoksibi lisäsi verenkiertotapahtumien vaaran lähes kaksinkertaiseksi verrattuna lumehoittoon (riskisuhde 1.9, CI, 1.1–3.1) (17). Rofekoksibilla ja selekoksibilla tehtyjä lumekontrolloituja pitkäaikaistutkimuksia ei oltu alunperin suunniteltu verenkiertotapahtumien vertailuun, vaan niiden tilastollinen voima riitti yleisten GI-tapahtumien, mutta ei harvinaisempien CV-tapahtumien osoittamiseen. Niinpä verenkiertoon liittyvien päätetapahtumien vähäinen määrä estää kovin voimakkaiden johtopäätösten vedon. Ongelmana on myös suuri vaihtelu lumeryhmien verenkiertotapahtumien ilmaantuvuudessa: 7.2 (**PreSap**) ja 0.34 (**APC**) laskettuna sataa potilasvuotta kohden.

Kuuden lumekontrolloidun pitkäaikaistutkimuksen ( $\geq 3$  vuotta) yhdistelmäanalyysin mukaan selekoksibin verenkiertoriski lisääntyi annossuhteisesti. Riskisuhde oli pienin 1.1 (CI 0.6–2.0) kerta-annostuksella 400 mg x 1; keskinertainen 1.8 (CI 1.1–3.1) annoksella 200 mg x 2 ja suurin 3.1 (CI 1.5–6.1) annoksella 400 mg x 2 (52). Selekoksibin riski oli myös suurin potilailla, joilla oli eniten verenkiertosairauden riskitekijöitä.

Erittäin COX-2 -selektiivisellä lumirakoksibilla tehtyjen tutkimusten toivottiin vastaavan kysymykseen, liittyykö koksibien kardiovaskulaaririski niiden selektiivisyyteen. Laaja 18 000 potilaan lumirakoksibitutkimus (**TARGET**) osoitti ibuprofeenia ja naprokseenia paremman GI-turvallisuuden, mutta ei eroa kardiovaskulaaririskissä (18). Myöskään lumirakoksibitutkimuksien lähes 35 000 potilaan meta-analyysissä ei voitu osoittaa tromboosiriskin suurentumista lumehoittoon tai perinteiseen tulehduskipulääkkeisiin verrattuna (19). Johtopäätösten voimaa heikentävät tutkimuksien lyhyet seuranta-ajat ja potilaiden valintaperusteet. **TARGET**-tutkimuksen kardiovaskulaarituloksien merkitystä vähensi sydän- ja verenkiertopotilaiden poissulkeminen tutkimuksesta ja ASA:n käyttö niillä, joilla oli kardiovaskulaaritautien riskitekijöitä. Tuloksista voi päätellä, että verrattuna perinteiseen tulehduskipulääkkeeseen erittäin selektiivisenkään koksibin käyttö ei lisää protromboottisia tapahtumia, jos 1) käyttäjällä ei ole kardiovaskulaaritautia, tai 2) hänellä on vaaratekijöitä, mutta myös suojalääkityksenä ASA.

Uusimmalla COX-2 -salpaajalla, etorikoksibilla, tehdyssä **MEDAL**-ohjelman tutkimuksissa tromboottiset CV-tapahtumat eivät eronneet merkittävästi diklofenaakista (1.24 ja 1.30 sataa potilasvuotta kohden) (43). Molemissa ryhmissä mini-ASA:n käyttö oli sallittu. Tähän tutkimukseen osallistui yhteensä 34 000 artroosi- ja reumapotilasta keskimäärin 18 kuukauden ajan. Diklofenaakkiin verrattuna neutraalista tuloksesta huolimatta etorikoksibi ei ole saanut myyntilupaa Yhdysvalloissa. Toisaalta diklofenaakki oli kardiovaskulaaritapahtumien suhteen perinteisistä tulehduskipulääkkeistä haitallisimman McGettigan ja Henryn systemaattisessa katsauksessa (3).

Koksibien verenkiertohaitat näyttäivät ilmenevän annosriippuvasti. Rofekoksibin pienet annokset ovat usein, mutta eivät aina liittyneet verenkiertotapahtumiin. Selekoksibin pienen annoksen –

varsinkin kerran vuorokaudessa käytettynä – verenkiertohaitta on samankaltainen kuin ei-käyttäjillä.

### Verenkiertohaitat kaikkien tulehduskipulääkkeiden luokkavaikutus?

Perinteiset tulehduskipulääkkeet ovat koksibien veroisia COX-2 -salpaajia, mikä selittää molempien lääkeryhmien haitalliset muunaisvaikutukset. COX-2 ilmenee fysiologisesti normaalissa muunaisessa ja sen tuottamalla prostanoideilla on merkitystä glomerulusuodoksen määrälle, reniinin tuotannolle ja natriumin eritykselle (20–22). Niin koksibit kuin perinteiset tulehduskipulääkkeet aiheuttavat natriumin retentiota ja verenpaineen nousua etenkin ikääntyneillä ja tilanteissa, joissa plasmatilavuus on pienentynyt (23).

Satunnaistetuista tutkimuksista tehdyn kattavan meta-analyysin mukaan selektiiviset COX-2 -salpaajat sekä ibuprofeeni ja diklofenaakki lisäsivät tromboosiriskiä noin 1,5-kertaiseksi, mutta naprokseenilla ei lisääntynyttä riskiä todettu. Lumehoittoon verrattuna perinteisten tulehduskipulääkkeiden riskisuhteet olivat naprokseeni 0.92 (CI 0.67–1.26), ibuprofeeni 1.51 (CI 0.96–2.37) ja diklofenaakki 1.63 (CI 1.12–2.37) (29).

Perinteisten tulehduskipulääkkeiden kardiovaskulaarivaikutuksia ei ole tutkittu lumekontrolloidusti. Perinteisten tulehduskipulääkkeiden vaaraa arvioitaessa on siis tukeuduttava lähinnä epidemiologisiin tutkimuksiin.

Epidemiologisen tutkimustiedon etu on se, että hoitotilanne vastaa paremmin lääkkeen todellista käyttötapaa ja -ryhmää myös verenkiertohaittojen osalta. Tarkasti kontrolloitujen tutkimuksien lääkkeen säännöllinen käyttö on kestänyt 1–3 vuotta annoksina, jotka ovat olleet joskus tulehduskipuun suositeltuja suurempia (**VIGOR**- ja **CLASS**-tutkimukset). Näin säntillinen suuriannoksen hoito harvoin toteutuu tosielämässä.

Tanskalaisessa 60 000 sydäninfarktin sairastaneen potilaan

Taulukko 2. Koksibien verenkiertotapahtuman vaara: systemaattisia katsauksia / meta-analyysejä.

Tutkimus	Menetelmä	Potilaiden lkm	Johtopäätös
Konstam ym. (2001) (45)	kontrolloitujen rofekoksibitutkimuksien yhdistetty analyysi	28 000	ei lisääntynyttä riskiä verrattuna lume tai ei-naprokseeni tulehduskipulääkkeeseen; riski suurentunut naprokseeniin verrattuna.
Solomon ym. (2004) (46)	tapaus-verrokki: AMI	54 475	rofekoksibi > selekoksibi = ei käyttäjät. Annoksen >25 mg riski suurempi
Jüni ym. (2004) (47)	rofekoksibitutkimuksien kumulatiivinen meta-analyysi: 18 RCT + 11 havaintotutkimusta	25 273 (RCT)	rofekoksibin RR 2.30, verrokki naprokseenin mahdollinen kardioprotektiivinen vaikutus ei selitä tulosta VIGOR-tutkimuksessa
Matchaba (2005) (19)	22 satunnaistettua tutkimusta	22 781	lumirakoksibin CV vaara ei eronnut merkitsevästi lumehoidosta, naprokseenista tai kaikista NSAID verrokeista
Schiffenbauer (2005) (48)	systemaattinen analyysi EDGE-tutkimuksesta ja FDA:n rekisteröinti-aineistosta		naprokseeni ja lume: kuolleisuus sama ja pienempi kuin ei-naprokseeni NSAID:n; etorikoksibilla kuolleisuus suurempi kuin ei naprokseeni NSAID:n; naprokseeniin verrattuna etorikoksibin CV tapahtumien vaara samanlainen kuin rofekoksibilla
Moore ym. (2005) (49)	systemaattinen katsaus ja meta-analyysi: 31 kontrolloidun tutkimuksen raportit	39 605	tapahtumien määrä ei riittänyt analyysiin
Caldwell ym. (2006) (50)	systemaattinen katsaus ja meta-analyysi selekoksibi / lume selekoksibi / lume, tNSAID:t, parasetamoli	4 422	selekoksibi lisäsi sydäninfarktin vaaraa
Solomon (2006) (17)	APC ja PreSap tutkimuksien analyysi	3 596	lumehoitoon verrattuna selekoksibi (200 tai 400 mg x 2 tai 400 mg x 1 lisäsi CV-riskin kaksinkertaiseksi annossuhteisesti
McGettigan ym. (2006) (3)	systemaattinen katsaus havaintotutkimuksista (n=59)	satoja tuhansia	rofekoksibi>diklofenaakki>selekoksibi= naprokseeni = ibuprofeeni. (RR rofekoksibi ≤25mg 1.18; >25mg 1.78)
Hernández-Díaz (2006) (58)	systemaattinen kohortti- ja tapaus-kontrolli - tutkimuksien (n=16) analyysi 2000-2005	kymmeniä tuhansia	MI-riski: diklofenaakki>rofekoksibi> naprokseeni
Chen ja Ashcroft (2007) (51)	systemaattinen meta-analyysi 55 satunnaistettua ja kontrolloidusta tutkimuksesta	99 087	koksibien sydäninfarktin vaara suurempi kuin lumehoidossa ja perinteisillä tulehduskipulääkkeillä
Kearney ym. (2006) (29)	meta-analyysi satunnaistetuista julkaistuista ja julkaisemattomista tutkimuksista (n=138)	145 373	koksibit ja tNSAID:t lisäsivät verenkiertotapahtumien määrää (poikkeuksena ibuprofeeni ja naprokseeni); absoluuttinen riski 3-5 MI/ 1 000 vuotta
Solomon ym. (2009) (52)	yhdistetty analyysi lumekontrolloiduista pitkäaikaistutkimuksista (n=6)	7 950	selekoksibin CV-riski lisääntyi annossuhteisesti tasosta 1.1 (400 mg x 1; CI 0.6-2.0) tasoon 3.1 (400 mg x 2; CI 1.5-6.1)

riskianalyyseissä päätetapahtumia olivat sairaalassa todettu infarktin uusiutuminen tai kuolema (24). Rofe- ja selekoksibien käyttöön liittyvä riski oli 2.80 ja 2.57, ja ibuprofeenilla ja diklofenaakilla vastaavasti 1.50 ja 2.40.

Brittiläisessä potilasaineistossa tutkittiin 8 688 sydäninfarktipotilaan ja 33 923 verrokkihenkilön tulehduskipulääkkeiden käyttöä

aikavälillä 1995–2001 (25). Sydäninfarktin riskitekijöiden suhteen korjattu riskisuhde oli tulehduskipulääkkeiden käyttäjillä ei-käyttäjiin verrattuna 1.07 (CI 0.96–1.19). Yksittäisistä lääkeaineista riskit olivat diklofenaakki 1.23 (CI 1.00–1.51), ibuprofeeni 1.16 (CI 0.92–1.46) ja naprokseeni 0.96 (CI 0.66–1.38). Mini-ASA:n lisääminen tulehduskipu-

lääkkeeseen pienensi merkitsevästi riskisuhdetta (0.74, CI 0.57–0.97).

Kanadalaisessa tutkimuksessa selvitettiin 113 927 ikääntyneen henkilön tietokannassa ensimmäisen sydäninfarktin ja tulehduskipulääkkeiden käytön yhteyttä vuosina 1999–2002 (26). Ei-käyttäjiin verrattuna rofekoksibin käyttöön liittyi annoksesta riippuvainen infarktirisikin lisää-



tyminen (vaarasuhde kaikilla annoksilla 1.24, CI 1.05–1.46). Samanaikainen ASA:n käyttö poisti pienen, mutta ei suuren rofekoksibiannoksen riskin lisäyksen. Tutkimuksessa selekoksibin riskisuhde oli 0.99 (CI 0.85–11.6). Perinteiset tulehduskipulääkkeet eivät lisänneet verenkiertoriskiä.

Yleislääketieteen vastaanottojen tietokannasta paikannettiin 9 218 infarktitaapausta vuosina 2000–2004, joille etsittiin 86 349 verrokia tulehduskipulääkkeiden riskin arvioimiseksi (27). Tulehduskipulääkkeiden käyttö lisäsi sydäninfarktin riskiä merkitsevästi. Lukuisten tekijöiden suhteen vakioitu riskisuhde oli rofekoksibilla 1.32 (CI 1.09–1.61), diklofenaakilla 1.55 (CI 1.39–1.72) ja ibuprofeenilla 1.24 (CI 1.11–1.39). Naprokseenin käyttö ei suojannut sydäninfarktilta, vaarasuhde 1.27 (CI 1.01–1.60).

Suomalainen tutkimus vertasi vuosina 2000–2003 ensimmäisen sydäninfarktin sairastaneiden potilaiden (n=33 309) tulehduskipulääkkeiden käyttöä väestörekisteristä poimittujen 138 949 verrokin vastaaviin tietoihin (28). Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyi lisääntynyt infarktin vaara (riskisuhde 1.40, CI 1.33–1.48). Selektiivisten COX-2 –estäjien riskisuhteet olivat perinteisten tulehduskipulääkkeiden kaltaisia. Yksittäisistä aineista selekoksibin pieni annos ei lisännyt riskiä (riskisuhde 1.06, CI 0.83–1.34) kun taas rofekoksibin vastaava riskisuhde oli 1.44 (CI 1.20–1.72). Tutkimus osoitti kaikkien hoitojen kohdalla ajallisen yhteyden: mitä pitempi aika tulehduskipulääkkeen lopettamisesta, sitä vähäisemmin käyttö korreloi sydäninfarktiin.

Tanskalaisessa populaatiotutkimuksessa tutkittiin noin miljoonan kardiovaskulaarisesti terveen tulehduskipulääkkeen käyttäjän verenkiertotapahtumia vuosina 1997–2005 (30). Riskisuhteet olivat ei-käyttäjiiin verrattuina: ibuprofeeni 1.01 (CI 0.96–1.07), diklofenaakki 1.63 (CI 1.52–1.76), naprokseeni 0.97 (CI 0.83–1.12), rofekoksibi 2.13 (CI 1.89–2.41) ja selekoksibi 2.01 (CI 1.78–2.27).

Tuloksista voi päätellä, että sekä koksibit että perinteiset tulehduskipulääkkeet lisäävät verenkiertotapahtumien vaaraa. Eri aineiden välillä saattaa kuitenkin olla eroja. Rofekoksibin riski on parhaiten osoitettu ja toisaalta naprokseenin ja pieniannoksisen selekoksibin verenkiertovaikutus on useimmiten neutraali.

Meneillään oleva **PRECISION**-tutkimus selvittää päätapahtumina selekoksibin, ibuprofeenin ja naprokseenin verenkiertoturvallisuutta (31). Tutkimus analysoi myös kahden annostason merkityksen haitoille 20 000 artroosi- ja reumapotilaalla, joilla on kardiovaskulaarisairaus tai sen suuri riski.

### Verenkiertohaittojen ja maha-suoli -haittojen vertailu

Perinteisten tulehduskipulääkkeiden laajempi verenkiertohaittojen selvitys alkoi koksibitutkimuksista, joissa niiden verenkiertohaitat osoittautuivat yllättäen koksibien kaltaisiksi. Verenkierto- ja maha-suolihaittojen kontrolloituja tutkimuksia vaikeuttavat monet seikat: 1) nivelrikossa tai reumassa on vaikea toteuttaa muutamaa kulkautta pitempää lumekontrolloitua tutkimusta, 2) reumaattisen nivelvaivan lumekontrolloitua tulehduskipuhoitoa vaikeuttavat lisäksi muu lääkitys ja itse taudin lisäämä GI- ja CV-haittojen vaara, 3) potilaan ikä ja verenkiertosairauden aste vaikuttaa haittoihin, 4) ASA:n käyttö verenkierron riskipotilailla suurentaa maha-suolivuodon riskiä, mutta saattaa suojata CV-haitoilta.

Vaaran arviointia vaikeuttaa myös se, että tutkimuksissa päätetapahtumana on harvoin tromboottinen verenkiertotapahtuma. Lisäksi valtaosa tähänastisista tutkimuksista on rajoittanut ylemmän maha-suolikanavan vaurioiden analyysiin, vaikka tulehduskipulääkkeen aiheuttama maha-suolikanavan verenvuoto on lähes yhtä yleinen alemmassa ja yleisessä ruoansulatuskanavassa. **VIGOR**-tutkimuksen *post hoc* -analyysi osoitti, että rofekoksibin käyttäjillä oli noin puolet vähemmän sekä ylemmän että alem-

man GI-kanavan vakavia vuotoja kuin naprokseenilla (53). Käynnissä oleva tutkimus, jossa verrataan selekoksibin ja diklofenaakki + protonipumpun salpaajahoidon haitallisia vaikutuksia koko maha-suolikanavaan auttaa tarkentamaan koksibien asemaa GI-haittojen vähentämisessä.

Alankomaalaisessa yli kahden miljoonan ensi-infarktipotilaan tutkimuksessa naprokseenin ja diklofenaakin CV-riski oli samanlainen, mutta GI-riski suurempi kuin COX-2 -salpaajien (54). Tähänastisen kirjallisuuden kattavassa GI/CV-riskin meta-analyysissä arvioitiin, että, jokaista tuhatta potilasvuotta kohden koksibihoito vähentäisi ylemmän GI-kanavan vuotoja kahdeksalla, mutta lisäisi yhden verenkiertotapahtuman. On tietysti huomattava, että ”verenkiertotapahtuman” seuraamukset ovat usein vakavammat kuin GI-vuodon (55).

Mini-ASA:n käyttö heikentää koksibien ylemmän maha-suolikanavan turvallisuutta perinteisten tulehduskipulääkkeiden tasolle (56), mutta alemman GI-kanavan haitoista ei ole vastaavaa tietoa. Mini-ASA saattaa lisätä koko GI-kanavan verenvuotovaaraa antiaggregatorisen vaikutuksensa johdosta, mutta systeemisen verenkierron kautta tuleva haittavaikutus alemman ruoansulatuskanavan mukoosaan on epätodennäköistä. On siis mahdollista, että jos verenkiertosairaus edellyttää mini-ASA:n käyttöä ja samalla on tarve hoitaa tulehduskipua, koksibi aiheuttaisi perinteisen tulehduskipulääkkeen kaltaisen, lähinnä munaisvaikutuksesta johtuvan verenkiertoriskin. Samalla alemman GI-kanavan vuotoriski saattaisi kuitenkin olla vähäisempi kuin perinteisellä tulehduskipulääkkeellä yhdistettynä protonipumpun salpaajaan, joka suojaa vain ylempää GI-kanavaa. Lancetin katsausartikkelin tämänsuuntainen arvio perustuu toistaiseksi vain kongressiabstraktina julkaistuun tietoon 1,9 miljoonan potilaan kohortista. Tutkimuksessa mini-ASA:n samanaikainen käyttö pienensi koksibien ja muiden tulehduskipulääkkeiden paitsi ibuprofeenin kardiovaskulaaririskiä (57).

## Johtopäätöksiä

- Sekä perinteiset että COX-2 -selektiiviset tulehduskipulääkkeet lisäävät vähäisesti verenkierto-tapahtumien vaaraa.
- Rofekoksibin verenkiertohaitoista on selkein näyttö. Sekä rofekoksibin että selekoksibin kardiovaskulaarihaitta on annoksesta riippuva. Suuren selekoksibiannoksen riski on perinteisten tulehduskipulääkkeiden suuruinen, kun taas pienen annoksen – etenkin kerran vuorokaudessa käytettynä – riski on samanlainen kuin ei-käyttäjillä.
- Kaikkien tulehduskipulääkkeiden lisääntynyt verenkiertoriski selittyy osittain munuaisvaikutuksilla eli natriumin retentiolla, sydämen vajaatoiminnan pahentumisella ja verenpaineen kohoamisella.
- Verrattuna perinteisiin tulehduskipulääkkeisiin selektiivisten COX-2 -salpaajien lisäriskinä saattaa olla protromboottinen vaikutus, joka altistaa iskeemisille verenkiertotapahtumille, lähinnä sydäninfarktille. Tämä näkyy erityisesti tilanteissa, joissa verisuonen COX-2 on lisääntynyt (esim. verisuonikirurgian yhteydessä).
- Mini-ASA:n käyttö koksibin kanssa saattaa vähentää kardiovaskulaarihaittaa, mutta samalla suurentaa GI-riskiä.
- Tulehduskipulääkkeiden verenkiertohaittoja voi vähentää tauotetulla käytöllä sekä minimoilla hoitoajat ja -annokset.
- Tulehduskipulääkkeen oikea käyttö edellyttää potilaan GI-kanavaan ja verenkiertojärjestelmään liittyvien riskien yhteisarviointia.

## Kirjallisuus

1. Moore ym. What do we know about communicating risk? A brief review and suggestion for contextualising serious, but rare, risk, and the example of cox-2 selective and non-selective NSAIDs. *Arthritis Res Ther* 2008;10(1):R20.
2. Ray ym. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360(9339):1071–3.
3. McGettigan and Henry. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296(13):1633–44.
4. Capone ym. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation* 2004;109(12):1468–71.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71–86.
6. Eidelman ym. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163(17): 2006–10.
7. Weir ym. Selective COX-2 inhibition and cardiovascular effects: a review of the rofecoxib development program. *Am Heart J* 2003;146(4):591–604.
8. Griffoni ym. Selective inhibition of prostacyclin synthase activity by rofecoxib. *J Cell Mol Med* 2007;11(2):327–38.
9. Mukherjee ym. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286(8):954–9.
10. Borgdorff ym. Cyclooxygenase-2 inhibitors enhance shear stress-induced platelet aggregation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(4):817–23.
11. Nussmeier ym. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352(11):1081–91.
12. Nussmeier NA ym. Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2006 Mar;104 (3):518–26.
13. Cosentino ym. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation* 2003; 107(7):1017–23.
14. Kang ym. Age-related changes in monocyte and platelet cyclooxygenase expression in healthy male humans and rats. *Transl Res* 2006;148(6):289–94.
15. Seta ym. Renal and Cardiovascular Characterization of COX-2 Knockdown Mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;296(6):R1751–60.
16. Bresalier ym. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352(11):1092–102.
17. Solomon ym. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation* 2006 Sep 5;114(10):1028–35.
18. Schnitzer ym. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364 (9435):665–74.
19. Matchaba ym. Cardiovascular safety of lumiracoxib: a meta-analysis of all randomized controlled trials > or =1 week and up to 1 year in duration of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clinical therapeutics* 2005;27(8):1196–214.
20. Nantel ym. Immunolocalization of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human elderly. *FEBS Lett* (1999);457(3): 475–7.
21. Harris ym. Cyclooxygenase-2 and the renal renin-angiotensin system. *Acta Physiol Scand* 2004;181(4):543–7.

22. Harris. An update on cyclooxygenase-2 expression and metabolites in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17(1):64–9.
23. Cheng and Harris. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2005;11(14):1795–804.
24. Gislason ym. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113(25):2906–13.
25. Fischer ym. Current use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 2005;25(4):503–10.
26. Lévesque ym. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med* 2005;142(7):481–9.
27. Hippisley-Cox and Coupland. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005;330(7504):1366.
28. Helin-Salmivaara ym. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27(14):1657–63.
29. Kearney ym. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332(7553):1302–8.
30. Fosbøl ym. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(2):190–7.
31. Becker ym. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J* 2009; 157(4):606–12.
32. Bombardier ym. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(21):1520–8.
33. Silverstein ym. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284(10):1247–55.
34. Farkouh ym. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (target), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):675–84.
35. Farkouh ym. Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib. *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):764–70.
36. Farkouh ym. A comparison of the blood pressure changes of lumiracoxib with those of ibuprofen and naproxen. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)* 2008;10(8):592–602.
37. Baron ym. Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet* 2008;372(9651):1756–64.
38. Sowers ym. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165(2):161–8.
39. Baraf ym. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol* 2007;34(2):408–20.
40. Krueger ym. Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II). *Ann Rheum Dis* 2008; 67(3):15–22.
41. Arber ym. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355(9):885–95.
42. Bertagnolli ym. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355(9):873–84.
43. Cannon ym. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006;368(9549):1771–81.
44. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS clinical trials* 2006;1(7):e33.
45. Konstam ym. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104(19):2280–8.
46. Solomon ym. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109(17):2068–73.
47. Jüni ym. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364(9450):2021–9.
48. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4090S2\\_04\\_FDA-Schiffenbauer.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4090S2_04_FDA-Schiffenbauer.ppt)
49. Moore ym. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R644–65.
50. Caldwell ym. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2006;99(3):132–40.
51. Chen and Ashcroft. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007;16(7):762–72.
52. Solomon ym. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation* 2008;117(16):2104–13.
53. Lanias and Sopena. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38(2):333–52.
54. van der Linden ym. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):668–73.
55. Moore ym. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastro-intestinal and cardiovascular risk. *BMC musculoskeletal disorders* 2007;8:73.
56. Rostom ym. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(7):818–28, 828.e1–5; quiz 768.
57. Strand. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007;370(9605):2138–51.
58. Hernandez-Diaz ym. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98(3):266–74.

# Antimikrobiset suuvedet vähentävät oikein käytettyinä suun mikrobeja ja ientulehdusta

*Antimikrobiset suuvedet vähentävät suun mikrobeja, bakteeribiofilmiä hampaissa ja ientulehduksen kehittymistä. Niillä voidaan täydentää suun ja hampaiden puhdistusta. Eniten tutkimuksia päivittäisessä käytössä on Listerine-suuvesistä, jotka eivät värjää hampaita tai aiheuta makuhäiriöitä. Suuve- sillä ja suusyövällä ei ole osoitettu syy-seuraussuhdetta. Sen sijaan on osoitettu, että hyvä suuhygie- nia on suusyövältä suojaava tekijä. Edellä esitetyt asiat ilmenevät hiljan Suomen Hammaslääkärileh- dessä julkaistusta katsauksesta (1). Tähän artikkeliin on kerätty katsauksen keskeiset asiat.*

Ientulehdusta sairastaa lähes kolme neljästä suomalaisesta. Kahdella kolmesta aikuisesta tämä on jo heikentänyt hampaiden kiinnitystä ja aiheuttanut tulehtuneita ientaskuja, jotka ovat riski sydämen ja verenkierron terveydelle. Kuitenkin ientulehduksen voisi useimmiten ehkäistä riittäväällä päivittäisellä hampaiden puhdistuksella. Valitettavasti sitkeän bakteeribiofilmin poistami-

nen erityisesti hammasväleistä on vaikeaa. Puhdistuksen tehoa voi kuitenkin parantaa käyttämällä liisäapuna antimikrobista suuvettä.

Suuvesiä ja niiden erilaisia vaikuttavia aineita on tutkittu jo vuosikymmenien ajan. Antimikrobisista suuvesistä eniten tutkittuja ja käytettyjä ovat klooriheksidiiniä sisältävät suuvedet, tina- ja amiinifluorideja sisältävä Meridol sekä eteerisiä öljyjä sisältävät Listerine-suuvedet. Klooriheksidiini-suuvesiä suositellaan vain lyhytaikaiseen käyttöön 2–3 viikoksi, kun suun puhdistus on vaikeutunut esimerkiksi suun alueen leikkausten jälkeen. Klooriheksidiini on tehokas, mutta aiheuttaa makuhäiriöitä ja hampaiden ja kielen värjäytymistä. Myös Meridol-suuvesi värjää hampaita. Listerine-suuvesistä on eniten pitkäaikaisia tutkimuksia ja yli 50 vuoden laaja käyttökokemus päivittäisessä käytössä. Se ei myöskään värjää hampaita eikä lisää hammaskiveä.

Tutkimusten mukaan tehokkaat antimikrobiset suuvedet vähentävät syljen mikrobeja, hampaiden pinnalle muodostuvaa bakteeribiofilmiä, ientulehdusta sekä aftojen esiintymistä, vaikeusastetta ja oireita. Suun mik-

robien vähentäminen vähentää myös hampaiden reikiintymistä, ja erityisesti suuveden fluori on tehokas reikiintymisen ehkäisijä.

Tutkimuskatsauksessa tarkasteltiin perusteellisesti myös suu- vesien sisältämän alkoholin ja suusyövän väitettyä yhteyttä. Tiedetään, että runsas alkoholin juominen tupakan ohella lisää useiden syöpälajien riskiä. Alkoholi- juomien syöpärisikin katsotaan liittyvän alkoholin aineenvaihduntaan elimistössä mm. maksan kautta. Monissa alkoholijuomissa on vierasaineina käymisen aikana syntyneitä syöpävaarallisia aineita, kuten nitrosamiineja ja etyylikarbamaattia. Alkoholi- juomat lisäävät suusyövän riskiä erityisesti henkilöillä, joilla on huono suuhygienia, sillä suun mikrobit tuottavat alkoholista syöpä- vaarallista asetaldehydiä. Huuh- tominen antimikrobisella suuve- dellä vähentää asetaldehydin tuottoa vähentämällä suun mik- robeja. Uusimman tiedon mu- kaan myös papilloomavirukset ovat osallisia limakalvosyöpien synnyssä. Toistaiseksi ei kuiten- kaan ole tutkimustuloksia siitä, vähentävätkö antimikrobiset suu- vedet papilloomaviruksia suussa.

*Taulukko 1. Päivittäin käytettävältä suuvedeltä toivottavia ominaisuuksia.*

- Sisältää fluoria
- Vähentää plakin kasvua ja ientulehdusta
- Vaikuttaa myös jo muodostuneeseen plakkiin
- Tehoo viruksiin, bakteereihin ja sieniin, mutta ei aiheuta mikrobitasapainon muutoksia tai resistenssiä
- Ei aiheuta eroosiota
- Ei aiheuta värjäytymiä
- On hyvin siedetty
- Ei aiheuta makuhäiriöitä
- Ei reagoi hammastahnan sisältämien eri aineiden kanssa



Suuvesien sisältämän alkoholin ja suusyöpien mahdollisesta yhteydestä on tehty lukuisia tutkimuksia. Niiden perusteella ei ole osoitettu syy-seuraussuhdetta suuvesien käytölle ja suusyöväälle. Syövän syntyminen ensinnäkin edellyttää vuosikymmenien altistusta syöpää aiheuttaville tekijöille. Kyselytutkimuksissa alkoholin käyttö ja tupakointi ilmoitetaan usein todellista vähäisemmäksi. Myös pitkäaikaisesta suuvesien käytöstä on vaikea saada luotettavaa tietoa. On myöskin huomattava, että suuvesi on suussa ohjeiden mukaan vain 30 sekuntia kahdesti päivässä, mikä on huomattavasti vähemmän kuin alkoholijuomien aika suussa. Suuvesien alkoholi on puhdasta, eikä siinä ole epäpuhtautena syöpävaarallisia aineita. Alkoholia sisältävien suuvesien käyttöä ei täten voida rinnastaa alkoholijuomiin, vaan sitä voidaan pitää turvallisenä tässäkin suhteessa.

Suuvesihuuhtelut eivät tietenkään vaikuta veren alkoholipromilleihin. Alkoholipitoisella suuvedellä huuhtelu saattaa nostaa puhalluskokeessa alkometrin lukemaa lyhyeksi ajaksi. Poliisin alkometrillä testattaessa lukema oli välittömästi Listerine-huuhtelun jälkeen 6,73 promillea, kolmen minuutin kuluttua se oli laskenut 0,27 promilleen ja kuuden minuutin kuluttua se oli vain 0,08 promillea. Tämä osoittaa, miten nopeasti suuvesihuuhtelusta suuhun jäänyt vähäinen alkoholimäärä poistuu suusta.

Tutkimusyhteenvedossa korostetaan hampaiden harjauksen ohella hammasvälien puhdistamista hammastikuilla tai hammasväliharjoilla, koska hammas harja ei yllä hammasväleihin. Tällä tavoin suuvedestäkin saa parhaan hyödyn.



Taulukko 2. Klooriheksidiiniin ja eteerisiä öljyjä sisältävän suuveden vaikutusmekanismeja ja eroja.

### Klooriheksidiini ja eteeriset öljyt (Listerine)

#### • Yhtäläisyyksiä

- Eivät aiheuta bakteeritasapainon muutoksia tai resistenssiä
- Vaikuttavat bakteerien kiinnittymistä
- Vaurioittavat bakteerien pintaa
- Hidastavat bakteerien lisääntymistä
- Vaikuttavat bakteerien aineenvaihduntaa
- Tunkeutuvat biofilmiin

#### • Eroja

##### Klooriheksidiini

- Sitoutuu suun kudoksiin, vapautuu hitaasti, vaikutus pitkäaikainen
- Vähentää pellikelin muodostusta ja plakin kerrostumista sitoutumalla syljen musiiniin
- Hammastahnan natriumlauryylisulfaatti vähentää tehoa
- Aiheuttaa makuhäiriöitä
- Värjää hampaita, proteeseja ja suun limakalvoja
- Lyhytaikaiseen käyttöön

##### Eteeriset öljyt (Listerine)

- Ei reagoi hammastahnan kanssa
- Ei aiheuta makuhäiriöitä
- Ei värjää
- Sopii päivittäiseen käyttöön

Taulukko 3. Antimikrobisten suuvesien käyttöaiheita.

- Päivittäisen suuhygienian tehostaminen mekaanisen puhdistuksen lisänä
- Lentulehdusten ja kariksen vähentäminen
- Suun desinfektio ennen suun toimenpiteitä tartuntavaaran ja mikrobiaerosolien vähentämiseksi
- Suun mikrobien vähentäminen ennen suun kirurgisia toimenpiteitä ja niiden jälkeen
- Suun mikrobien vähentäminen vastustuskyvyltään heikentyneillä potilailla
- Suuhygienian parantaminen ja aspiiraatiopneumonian vaaran vähentäminen vanhus- ja riskipotilailla
- Hammasimplanttien ylläpitohoito
- Hammasproteesia käyttävien suun ja proteesien desinfiointi
- Mahdollinen lievittävä vaikutus pahanhajuisen hengitykseen
- Mahdollinen lievittävä vaikutus aftoihin

1. Lahtinen A, Ainamo A. Antimikrobiset suuvedet oikein käytettynä hyödyllisiä. Suomen Hammaslääkärilehti 2009;16:30-41.

Taulukko 4. Suomessa myytävien suuvesien ominaisuuksia. Tiedot saatu valmistajilta/maahantuojilta, pakkausselosteista ja/tai kirjallisuudesta. Kaikilta maahantuojilta ei saatu vastauksia.

Suuvesi	Vaikuttavat aineet	Fluori	pH	Sitruunahappo	Muita happoja	Alkoholia	Alkoholin tehtävä	Päivittäiseen käyttöön	Pitkäaikaiseen käyttöön	Onko antimikrobinen teho osoitettu tutkimuksin
Air-Lift	Ksylitoli, oliiviöljy, persiljansiemenöljy	Ei	6,5	Ei lopullisessa tuotteessa	Ei	Ei	–	Sopii	Sopii	Ksylitolin plakkia vähentävä vaikutus, in vitro -tutkimuksia oliiviöljystä, Air-Lift-hammas-tahnasta.
Betadine	Jodattu povidoni 10 mg/ml	Ei	3–6	Ei	Ei	7 %	?	Sopii	Sopii	Kahden viikon ajan; raskauden ja imetyksen aikana rajoitetusti Lääkevalmisteelta vaadittavat tehotutkimukset. Mm. lievensi syöpäpotilaiden mukosiittia.
Biotène	Laktopeksidaasi, lysotsyymi, laktoferriini, kalsiumlaktatti, ksylitoli, aloe vera	On	5,5	Ei	Ei	Ei	–	Sopii	Sopii	Tuloksia vaikean suun kuivuu-den oireiden lievittäjänä yhdes-sä saman valmistajan ham-mastahnan, purukumin ja geelin kanssa. Antibimikrobista tehoa ei ole osoitettu.
Biotène	Samat, fluoriton versio hampaattomille	Ei								
BioXtra	Fluori, laktoferriini, lysotsyymi, laktopeksidaasi, ternimaitouute, ksylitoli	On	?	Ei	Ei	Ei	–	Sopii	Sopii	
Colgate Total (ei vast.)	Natriumfluoridi 0,025 %, setyylipyridiniumkloridi	On	?	?	?	Kyllä	?	?	?	
Colgate Total Sensitive (ei vast.)	Sama ilman alkoholia									
Corsodyl	Klooriheksidiini-glukonaatti 2 mg/ml	Ei	5,5–7,0	Ei	Ei	7 %	Ei vaikutava ainesosa	Ei, lääkevalmiste	Ei, 5–30 vrk Värjää	Yli 100 kliinistä tutkimusta ja 30 vuoden käyttökokemus.
Decapinol	Delmopinolihydrokloridi (pinta-aktiivinen aine)	Ei	5,5	Ei	Ei	1,5 %	Aromien liuottaminen	Sopii	Sopii	Vaikutus perustuu gram-negatiivisten bakteerien kiinnittymisen ehkäisyyn. Kahdeksan 2–6 kk:n tutkimuksen meta-analyysin mukaan ienverenvuoto väheni 10–30 %.
Denivit 3D Clean hammasuuhde	Natriumfluoridi, klooriheksidiini, lauryyliglukosidi, ksylitoli, alkoholi	0,05%	7	Ei	Ei	20 %	Tukee antibakteerista vaikutusta	Sopii	Sopii	Julkaisemattomia tutkimuksia.
Fludent Fresh	Natriumfluoridi, ksylitoli makeutusaineena	0,2 %	4,8	On	Ei	2,3 %	Maku-aineen liuotin	Sopii	Sopii	Korkeafluorinen suuvesi yli 12-vuotiaille kariesen ehkäisyyn.
Halita dentaaliliuos	Sinkkilaktatti, klooriheksidiini-glukonaatti 0,05 %, setyylipyridiniumkloridi 0,05 %	Ei	?	?	?	?	?	Kahden viikon jaksoina	Viikon tauko jaksojen välillä, joillakin käyttäjillä värjää	Teho halitoosiin ja suun mikro-beihin todettu kahden viikon tutkimuksilla. Myynti vain maahantuojalta.
Hexril	Heksetidiini	Ei	4,7–5,1	On	Ei	4,3 %	Liuotin	Sopii	Sopii	Antimikrobinen teho osoitettu in vitro ja lyhytaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa.
Listerine Advanced	Tymoli, eukalyptoli, mentoli, metyyliisalisylaatti, sinkkikloridi (hammaskiven ehkäisyyn)	Ei	4,2	Ei	Säilöntä-aineena bentsoehappo	22 %	Liuotin	Sopii	Sopii	Listerine-suuvesien antimikro-bitehosta kymmeniä kontrolloituja kliinisiä lyhyt- ja pitkäai-kaistutkimuksia, mikrobiologi-sia tutkimuksia, 50 vuoden käyttökokemus.

Taulukko 4. Jatkoa viereiseltä sivulta.

Suuvesi	Vaikuttavat aineet	Fluori	pH	Sitruu- nahap- po	Muita happoja	Alkoholია	Alkoholin tehtävä	Päivittäi- seen käyttöön	Pitkäaikai- seen käyttöön	Onko antimikrobinen teho osoitettu tutkimuksin
Listerine Coolmint	Tymoli, eukalyptoli, mentoli, metyyilisali- sylaatti	Ei	4,2	Ei	Bentsoe- happo	22 %	Liutin	Sopii	Sopii	
Listerine Fluoride	Tymoli, eukalyptoli, mentoli, metyyilisali- sylaatti, natrium- fluoridi	0,022 %	4,2	Ei	Bentsoe- happo	22 %	Liutin	Sopii	Sopii	
Listerine Total Care	Tymoli, eukalyptoli, mentoli, metyyilisali- laatti, natriumfluoridi, sinkkikloridi (ham- maskiven ehkäisyyn)	0,022 %	4,2	Ei	Bentsoe- happo	22 %	Liutin	Sopii	Sopii	
Meridol	Tinafluoridi ja amiini- fluoridi, happamuus tulee amiinifluoridista	On	4,2	Ei	Ei	Ei	–	Sopii	Sopii Joillakin käyttäjillä värjää	Kymmeniä klinisiä ja in vitro -tutkimuksia, pitkä käyttökokemus.
Oxygenol Sensitive	Natriumfluoridi, setyylipyridinium- kloridi	On	5–6	On	Ei	Ei	–	Sopii	Sopii	Tutkimusnäyttö perustuu val- mistusaineiden ominaisuuksiin ja niillä tehtyihin testeihin (kuten setyylipyridiumkloridi).
Oxygenol Xylitol	Ksylitoli, natriumfluoridi, alkoholi	On	5,5– 6,5	On	Ei	< 13 %	Raikastaa hengitystä, liutin	Sopii	Sopii	Tutkimukset perustuvat valmis- tusaineilla tehtyihin tutkimuk- siin (natriumfluoridi, ksylitoli, alkoholi).
Paroex	Klooriheksidiini 0,12 %	Ei	?	Ei	Ei	Ei	–	Ei	Ei yli 3 viik- koa ilman hml suos. Värjää	Klooriheksidiinitutkimuksia.
RetarDEX	Klooridioksidi	Ei	?	On	Ei	Ei	–	Sopii	Sopii	Ei tutkimuksia antimikrobi- tehosta.
SB12	Klooriheksidiini, sinkkiasetaatti, natriumfluoridi	0,05 %	5,7	0,15 promil- lea	Ei	1,9 %	Makuainei- den liutin	Sopii	Sopii	Klooriheksidiinistä, sinkkiyhdis- teistä ja fluoridista tutkimuksia. Neutraloi rikkiyhdisteitä.
Sensi Vital	Kaliumnitraatti, fluori, E-vitamiini, B5-vitamiinin esiaste	On	?	Ei	Ei	Ei	–	Sopii	Sopii	Ei tutkimuksia antimikrobi- tehosta.
Sensody- ne	Kaliumkloridi, natriumfluoridi, alkoholi	On	6,0– 6,8	Ei	Ei	3,75 %	Stabilointi	Sopii	Sopii	Mm. natriumfluoridia ja kaliumkloridia sisältävä suuvesi vihloville hampaille.
Xerostom	Ksylitoli, oliiviöljy, betaiini, persiljansie- menöljy, provitamii- niB5, E-vitamiini, ka- liumfluoridi, allantoi- ni, sitruuna-aromi	On	7,0	Ei	Ei	Ei	–	Sopii	Sopii	Kuivalle suulle tarkoitettu fluo- ria ja suojaavia aineita sisältävä suuvesi. Antimikrobitehosta vain oliiviöljyyn perustuvia tutkimuksia.
Yotuel	Allantoini, ksylitoli, tetrakaliumpyrofos- faatti, pentanatrium- trifosfaatti, kalium- fluoridi	On	8,0	Ei	Ei	Ei	–	Sopii	Sopii	Antimikrobisesta tehosta vain öljyyn perustuvia tutkimuksia.
Vademe- cum An- ticaries	Natriumfluoridi, sinkkiglukonaatti, klooriheksidiini	0,035 %	6–6,5	Ei	Ei	5 %	?	Sopii	Sopii	Ei tutkimuksia antimikrobi- tehosta.
Vademe- cum Classic ja 50 %	Alkoholi ja eteeriset öljyt	Ei	n.7 käyttö- luok- sessa	Ei	Bentsoe- happo	30–40 % (laim. 5 tippaa/ 100 ml)	Vaikuttava aine	Sopii	Sopii	Vastauksessa ei yksilöidä tutkimuksia.

# Puolet vaihtokelpoisista lääkevalmisteista kaupan

## Selvitys vaihtokelpoisten valmisteiden luettelosta 1.10.–31.12.2008

*Lääkevaihdon piiriin kuuluvat lääkevalmisteet ovat sisällytetty luetteloon vaihtokelpoisista lääkevalmisteista (1). Luettelo sisältää kaikki alkuperäis- ja rinnakkaisvalmisteet sekä rinnakkaistuonti- ja rinnakkaisjakeluvalmisteet, joilla on myyntilupa Suomessa ja jotka täyttävät vaihtokelpoisuuden kriteerit. Kuitenkin vain osa luettelon valmisteita tuodaan Suomen markkinoille ja asiakkaiden saataville. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, kuinka suuri osa vuoden 2008 viimeisen vuosineljänneksen vaihtokelpoisten valmisteiden luettelon valmisteista oli kaupan Suomessa.*

Lääkevaihto otettiin Suomessa käyttöön 1.4.2003. Lääkelaitoksen tehtäväksi tuli laatia ja ylläpitää luetteloa lääkevaihdon piiriin kuuluvista keskenään vaihtokelpoisista lääkevalmisteista (1). Luettelo sisältää kaikki alkuperäis- ja rinnakkaisvalmisteet sekä rinnakkaistuonti- ja rinnakkaisjakeluvalmisteet, joilla on myyntilupa Suomessa ja jotka täyttävät vaihtokelpoisuuden kriteerit. Luettelo päivitetään neljä kertaa vuodessa.

Lääkevalmisteita pidetään vaihtokelpoisina, kun ne sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta yhtä suuren määrän, ovat samaa lääkemuotoa ja niiden biologinen samanarvoisuus on osoitettu (1). Kuitenkin osa suun kautta otettavista lääkemuodoista on keskenään vaihtokelpoisia, kuten tabletit ja kapselit. Lisäksi vaihtokelpoisten valmisteiden tulee kuulua ATC-luokkaan, jossa vaihtaminen on turvallista. Vaihtokelpoisten valmisteiden ulkopuolelle on jätetty osa lääkemuodoista, kuten lääkelaastrit sekä parenteraalisesti ja inhalaationa annosteltavat lääkevalmisteet. Lisäksi lääkevalmisteet, jotka ovat tarkoitettu pelkästään sairaalakäyttöön, tai jotka kuuluvat ATC-luokkaan, jossa vaihtoa ei voida

turvallisesti tehdä rinnakkaisvalmisteisiin farmakologisista tai kliinisistä syistä, on jätetty luettelon ulkopuolelle. Vaihtokelpoisten valmisteiden ulkopuolelle jätetyissä ATC-luokissa vaihto voidaan kuitenkin tehdä rinnakkaisuonti- tai rinnakkaisjakeluvalmisteisiin.

Kaikkia vaihtokelpoisten luettelossa mainittuja lääkevalmisteita ja pakkauskokoja ei kuitenkaan ole saatavilla (1), sillä lääkeyritykset eivät tuo kaikkia myyntiluvallisia lääkkeitä Suomen markkinoille. Ensimmäisessä vaihtokelpoisten lääkevalmisteiden luettelossa oli noin 1 500 lääkevalmistetta, joista noin 66 % oli kaupan (2). Tuolloin Suomessa oli myyntiluvallisia lääkevalmisteita noin 4 900, joista vaihtokelpoisia lääkevalmisteita oli 31 %. Vuoden 2008 loppuun mennessä vaihtokelpoisten valmisteiden osuus kaikista myyntiluvallisista valmisteista oli jo 47 % (3).

### Tutkimuksen tausta

Tässä farmaseutin lopputyönä tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin, kuinka suuri osa vaihtokelpoisten lääkevalmisteiden luettelon valmisteista oli kaupan Suomessa vuoden 2008 viimeisellä

vuosineljänneksellä. Kaupanolotilannetta tarkasteltiin ATC-luokittain Suomessa eniten kulutetuissa (DDD/1 000 as/vrk) ja tukku-myynniltään suurimmissa lääkeryhmässä verraten sitä Lääketilastoon 2007 (4).

Tutkimuksen aineistona oli Lääkelaitoksen ylläpitämä luettelo vaihtokelpoisista lääkevalmisteista ajanjaksolle 1.10.–31.12.2008. Listan sisältämät valmisteet perustuivat 4.9.2008 vallinneeseen tilanteeseen. Tämän vuoksi esimerkiksi vaihtokelpoisten valmisteiden kokonaismäärä poikkeaa hieman Lääkelaitoksen verkkosivuilla julkaistusta luettelosta (3). Vaihtokelpoisten luetteloa koskeva aineisto saatiin Lääkelaitokselta.

### Tulokset

Aineistona olleessa luettelossa oli yhteensä 3 223 vaihtokelpoista valmistetta (taulukko 1). Näistä 52 % oli kaupan. Vaihtokelpoisia lääkevalmisteita oli eniten (n=788) ryhmässä C (sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet). Sen sijaan ryhmässä S (silmä- ja korvatautiin lääkkeet) oli suhteellisesti eniten (86 %) vaihtokelpoisia lääkevalmisteita kaupan. Vuonna 2007 kolme kulutetuinta



lääkeryhmää oli sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet (C), ruuansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet (A) sekä hermostoon vaikuttavat lääkkeet (N) (4). Samat ryhmät olivat myös tukkumyynniltään neljän suurimman lääkeriikän joukossa. Näissä ryhmissä vaihtokelpoista valmisteista noin puolet oli tuotu kauppaan, poikkeuksena kuitenkin ryhmä A, josta vain noin kolmasosa oli kaupan (taulukko 1).

Tarkastelimme vaihtokelpoisten valmisteiden kaupanoloa kulutetuimmista ja tukkumyynniltään suurimmissa lääkeriikissä. Ryhmässä A (ruuansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet) vaihtokelpoisia valmisteita oli eniten (n=326) ryhmässä A10 (diabeteslääkkeet) (taulukko 2). Suhteellisesti eniten (100 %, 90 %) kaupan olevia valmisteita oli ryhmissä A11 (vitamiinit) ja A06 (laksatiivit). Tosin valmisteita näissä ryhmissä oli yhteensä vain muutamia. Vuonna 2007 ryhmän A sisällä kolme kulutetuinta lääkeriikää oli vitamiinit (A11), diabeteslääkkeet (A10) ja liikkahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet (A02) (4). Sen sijaan myydyimmät ryhmät olivat diabeteslääkkeet (A10), liikkahappoisuuslääkkeet (A02) ja laksatiivit (A06). Huomioitavaa oli, että diabeteslääkkeissä (A10) vaihtokelpoista valmisteista vain alle neljännes oli tuotu kauppaan (taulukko 2).

Ryhmässä C (sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet) vaihtokelpoisia valmisteita oli eniten (n=252) ryhmässä C09 (reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet) (taulukko 3). Suhteellisesti eniten (100 %, 92 %, 90 %) kaupan olevia valmisteita oli ryhmissä C04 (perifeeriset vasodilatoijat), C03 (diureetit) ja C01 (sydänlääkkeet). Vuonna 2007 ryhmän C sisällä kolme kulutetuinta ja myydyintä lääkeriikää oli reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet (C09), lipidejä muuntavat lääkeaineet (C10) ja beetasalpaajat (C07) (4). Näissä ryhmissä vaihtokelpoista valmisteista noin puolet oli kaupan (taulukko 3).

Taulukko 1. Vaihtokelpoisten valmisteiden (1.10.–31.12.2008) kaupanolotilanne ATC-luokittain.

ATC-luokka	Kaupan % (n)	Ei kaupan % (n)	Yhteensä % (n)
A (ruuansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet)	35 (192)	65 (356)	100 (548)
B (veritautien lääkkeet)	50 (3)	50 (3)	100 (6)
C (sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet)	52 (412)	48 (376)	100 (788)
D (ihotautilääkkeet)	72 (79)	28 (31)	100 (110)
G (sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit)	56 (105)	44 (82)	100 (187)
H (systemisesti käytettävät hormoni-valmisteet, lukuun ottamatta sukupuoli-hormoneja ja insuliineja)	67 (16)	33 (8)	100 (24)
J (systemisesti vaikuttavat infektioilääkkeet)	57 (182)	43 (140)	100 (322)
L (syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat)	54 (61)	46 (51)	100 (112)
M (tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet)	76 (138)	24 (44)	100 (182)
N (hermostoon vaikuttavat lääkkeet)	47 (369)	53 (416)	100 (785)
P (loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet)	44 (4)	56 (5)	100 (9)
R (hengityselinten sairauksien lääkkeet)	70 (80)	30 (35)	100 (115)
S (silmä- ja korvatautien lääkkeet)	86 (30)	14 (5)	100 (35)
<b>Yhteensä</b>	<b>52 (1671)</b>	<b>48 (1552)</b>	<b>100 (3223)</b>

Taulukko 2. Vaihtokelpoisten valmisteiden (1.10.–31.12.2008) kaupanolotilanne ATC-luokassa A (ruuansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet).

ATC-luokka	Kaupan % (n)	Ei kaupan % (n)	Yhteensä % (n)
A01 (suun ja hampaiden hoitoon tarkoitetut valmisteet)	60 (3)	40 (2)	100 (5)
A02 (liikkahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet)	51 (73)	49 (69)	100 (142)
A04 (pahoinvointilääkkeet)	37 (10)	63 (17)	100 (27)
A06 (laksatiivit)	90 (9)	10 (1)	100 (10)
A07 (ripulin ja suolistoinfektioiden lääkkeet)	75 (12)	25 (4)	100 (16)
A08 (laihutuslääkkeet, lukuunottamatta dieettivalmisteita)	50 (4)	50 (4)	100 (8)
A09 (ruuansulatusta edistävät valmisteet, sis. entsyymit)	67 (2)	33 (1)	100 (3)
A10 (diabeteslääkkeet)	22 (72)	78 (254)	100 (326)
A11 (vitamiinit)	100 (2)	0 (0)	100 (2)
A12 (kivennäisaineet)	56 (5)	44 (4)	100 (9)
<b>Yhteensä</b>	<b>35 (192)</b>	<b>65 (356)</b>	<b>100 (548)</b>

Ryhmässä N (hermostoon vaikuttavat lääkkeet) vaihtokelpoisia valmisteita oli eniten (n=313) ryhmässä N06 (masennuslääkkeet

ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet) (taulukko 4). Suhteellisesti eniten (97 %) kaupan olevia valmisteita oli ryhmässä

N07 (muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet). Vuonna 2007 ryhmän N sisällä kolme kulutuinta ja myydyintä lääkeryhmää oli psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet (N05), masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet (N06) ja analgeetit (N02) (4). Näissä ryhmässä vaihtokelpoisista valmisteista noin puolet oli kaupan (taulukko 4).

## Pohdintaa

Vuoden 2008 viimeisen vuosineljänneksen vaihtokelpoisten luettelon valmisteista noin puolet oli tuotu Suomen lääkemarkkinoille. Kaupan olevien valmisteiden suhteellinen osuus on vähentynyt verrattuna ensimmäiseen vaihtokelpoisten valmisteiden luetteloon vuonna 2003, jolloin luettelon valmisteista oli kaupan 66 % (2). Määrällisesti markkinoilla olevia vaihtokelpoisia valmisteita on kuitenkin enemmän kuin lääkevaihdon alkaessa 2003.

Luettelo sisälsi vaihtokelpoisia valmisteita eniten lääkeryhmissä, jotka ovat kulutetuimpia ja tukkumyynniltään suurimpia Suomessa. Näiden ryhmien sisältämistä valmisteista usein vain noin puolet tai alle puolet oli tuotu kauppaan Suomessa. Kuitenkin määrällisesti näissä ryhmässä oli yleensä eniten kaupan olevia valmisteita. Sen sijaan ryhmässä, jossa valmisteita oli tuotu kauppaan suhteellisesti eniten, vaihtokelpoisia valmisteita oli usein kokonaisuudessaan vähän. Nämä lääkeryhmät ovat myös kulutukseltaan ja tukkumyynniltään lähes poikkeuksetta huomattavasti pienempiä kuin kulutetuimmat ja myydyimmät ryhmät Suomessa (4).

Euroopan lääkevirastojen johtajien julkaiseman raportin mukaan lääkkeiden saatavuus ei jakaudu tasaisesti kaikkien EU-maiden kesken (5). Lääkeyritykset eivät joko lainkaan hae myyntilupaa kaikkiin maihin tai vaihtoehtoisesti myyntiluvan saatuaan eivät tuo lääkettä markkinoille kyseisessä maassa. Suomeen on 2000-luvulla tullut runsaasti erityisesti rinnakkaisvalmisteiden kansallisia myyntilupahakemuksia

Taulukko 3. Vaihtokelpoisten valmisteiden (1.10.–31.12.2008) kaupanolotilanne ATC-luokassa C (sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet).

ATC-luokka	Kaupan % (n)	Ei kaupan % (n)	Yhteensä % (n)
C01 (sydänlääkkeet)	90 (18)	10 (2)	100 (20)
C02 (verenpainelääkkeet)	57 (8)	43 (6)	100 (14)
C03 (diureetit)	92 (23)	8 (2)	100 (25)
C04 (perifeeriset vasodilatorit)	100 (6)	0 (0)	100 (6)
C07 (beetasalpaajat)	56 (103)	44 (82)	100 (185)
C08 (kalsiuminestäjät)	63 (57)	37 (34)	100 (91)
C09 (reniini-angiotensiinijärjestelmän vaikuttavat lääkeaineet)	47 (118)	53 (134)	100 (252)
C10 (lipidejä muuntavat lääkeaineet)	41 (79)	59 (116)	100 (195)
<b>Yhteensä</b>	<b>52 (412)</b>	<b>48 (376)</b>	<b>100 (788)</b>

Taulukko 4. Vaihtokelpoisten valmisteiden (1.10.–31.12.2008) kaupanolotilanne ATC-luokassa N (hermostoon vaikuttavat lääkkeet).

ATC-luokka	Kaupan % (n)	Ei kaupan % (n)	Yhteensä % (n)
N02 (analgeetit)	54 (64)	46 (55)	100 (119)
N03 (epilepsialääkkeet)	53 (8)	47 (7)	100 (15)
N04 (parkinsonismilääkkeet)	64 (25)	36 (14)	100 (39)
N05 (psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet)	41 (110)	59 (156)	100 (266)
N06 (masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeet)	42 (130)	58 (183)	100 (313)
N07 (muut hermostoon vaikuttavat lääkkeet)	97 (32)	3 (1)	100 (33)
<b>Yhteensä</b>	<b>47 (369)</b>	<b>53 (416)</b>	<b>100 (785)</b>

(6). Suurista myyntilupahakemuseräistä huolimatta vain osa myyntiluvan saaneista lääkkeistä on tuotu Suomen markkinoille (5). Usein myyntiluvan haltijat haluavat Suomen toimivan viitejäsenvaltiona hakiessaan myyntilupaa muihin Euroopan maihin (6). Syyksi Suomen suosiolle myyntilupien käsittelijänä on esitetty muun muassa sitä, että Lääkelaitos käsittelee myyntilupahakemukset määrääjässä (7). Lisäksi aikaisemmin käytössä olleen muita Euroopan maita heikomman patenttisuojan sekä lyhyemmän dokumentaatio-suoja-ajan on esitetty olevan syitä sille, miksi rinnakkaisvalmisteille haetaan myyntilupaa ensimmäiseksi Suomesta (8).

Suomen lääkeviranomaisen suosio rinnakkaisvalmisteiden myyntilupien käsittelijänä on todennäköinen syy, joka heijastuu myös vaihtokelpoisten valmisteiden kaupanolotilanteessa suhteessa luettelon kaikkiin myyntiluvallisiin valmisteisiin. Suomi on suosittu maa myyntilupien haussa, mutta markkinoita ei ilmeisesti koeta tarpeeksi kiinnostavina ja suuri osa lääkevalmisteista viehdään muualle markkinoille. Suomessa kulutetuimmat ja myydyimmät lääkeryhmät ovat käytetyimpiä lääkeryhmiä myös muissa Pohjoismaissa (9). Lisäksi suomalaisten yleisimmin sairastamat sairaudet, jotka heijastuvat myös kulutetuimmissa ja myydyimmissä lääkeryhmissä (4), ovat yleisiä

myös muualla Euroopassa (10). Esimerkiksi sydän- ja verisuonisairaudet ovat yleisin kuolinsyy Euroopassa ja diabetesta sairastavan aikuisväestön osuus on prosentuaalisesti samaa luokkaa Suomessa ja Euroopassa (11). Lääkevaihto, joka osaltaan edistää esimerkiksi rinnakkaisvalmisteiden myyntiä, on myös otettu käyttöön 19 Euroopan maassa (12). Tutkimusten mukaan suuri myyntivolyymi (13) ja pitkäaikaissairaudet (14) houkuttavat rinnakkaisvalmisteita, mikä voi selittää vaihtokelpoisten valmisteiden suurta määrää kulutetuimmista ja myydyimmistä lääkeryhmissä.

Lääkemarkkinoiden koko on tärkein tekijä, joka vaikuttaa siihen tuoko lääkeyritys valmisteensa markkinoille jossakin maassa (5). Pienet ja keskikokoiset lääkemarkkinat eivät ole lääkeyrityksistä taloudellisessa mielessä kiinnostavia. Lisäksi pienillä mailla on usein oma kansallinen kielensä, joka tuo yrityksille lisäkustannuksia esimerkiksi kansallisten pakkausten vuoksi, ja vähentää siten kiinnostusta entisestään. Usein nämä maat valikoituvatkin myyntilupien käsitelijöiksi ja viitejäsenmaiksi. Suomen lääkemarkkinat ovat kokonaisuudessaan suhteellisen pienet ja Suomella on oma kansallinen kielensä. Lisäksi lääkevaihdon alettua kilpailijoiden määrä markkinoilla on lisääntynyt (15, 16), kilpailu on kiristynyt ja laskenut lääkevalmisteiden hintoja (17). Hintojen lasku on myös heikentänyt lääkeyritysten katteita (18). Markkinoilta saavutettavan voiton on havaittu olevan yksi tekijä, joka vaikuttaa esimerkiksi siihen, kuinka paljon rinnakkaisvalmisteita tulee markkinoille (13). Näin ollen lääkevaihdon alettua lääkeyritykset voivatkin entistä tarkemmin valikoida lääkevalmisteet ja pakkaukset, jotka on kannattavaa tuoda Suomen markkinoille. Tämä taas voi osaltaan vaikuttaa markkinoilla olevien vaihtokelpoisten valmisteiden määrään suhteessa luettelon kaikkiin valmisteisiin.

Suomessa tuli marraskuussa 2005 voimaan lääkelain muutos (19), jonka mukaan lääkevalmisteen myyntilupa raukeaa, jos valmistetta ei ole tuotu kauppaan

kolmen vuoden kuluessa myyntiluvan saamisesta tai valmiste on ollut yhtäjaksoisesti poissa kaupasta kolmen vuoden ajan. Lakiuudoksella on pyritty siihen, että myyntiluvat kohdistuisivat enemmän niihin valmisteisiin, jotka on tarkoitettu myös tuoda Suomen markkinoille (20). Lakimuutoksen ensimmäiset vaikutukset myyntilupiin alkoivat marraskuussa 2008, jolloin myös vaihtokelpoisten valmisteiden luettelosta poistui aikaisempaa suurempi määrä valmisteita myyntiluvan peruuntumisen takia (3). Selvityksemme aineistona ollut luettelo perustui 4.9.2008 vallinneeseen tilanteeseen. Näin ollen kaupan olleiden vaihtokelpoisten valmisteiden suhteellinen osuus on voinut olla loppuvuodesta 2008 suurempi kuin tässä selvityksessä. Kaupan olevien valmisteiden suhteellinen osuus myyntiluvallisista valmisteista voi myös tulevaisuudessa olla suurempi.

## Kirjallisuus

1. Lääkelaitos, 2008. Myyntiluvallisten keskenään vaihtokelpoisten lääkevalmisteiden luettelon laadinnan periaatteet Lääkelaitoksessa. [http://www.nam.fi/laaketieto/laakevaihto/uudet\\_laatimis-periaatteet](http://www.nam.fi/laaketieto/laakevaihto/uudet_laatimis-periaatteet)
2. Malminiemi K, Tokola O. Luettelo vaihtokelpoisista lääkevalmisteista. TABU 2003;1:13–14.
3. Lääkelaitos, 2008. Vaihtokelpoisten lääkevalmisteiden luettelo 1.10.2008–31.12.2008: [http://www.laakelaitos.fi/ajankohtaista/3/vaihtokelpoisten\\_laakevalmisteiden\\_luettelo\\_1\\_10\\_2008\\_31\\_12\\_2008](http://www.laakelaitos.fi/ajankohtaista/3/vaihtokelpoisten_laakevalmisteiden_luettelo_1_10_2008_31_12_2008)
4. Lääkelaitos ja Kela, 2008. Suomen Lääketilasto 2007. Helsinki.
5. HMA: Heads of Medicines Agencies. Availability of Human Medicinal Products. Report of Task Force of HMA MG, 2007, Madeira.
6. Kurki P, Happonen I, Helle M ym. Myyntilupa-asoiden hallintaa kehitetään edelleen. TABU 2007;6:27–30.
7. Kärkkäinen E. Myyntiluvallisista lääkkeistä neljännes puuttuu apteekin hyllyltä. Apteekkari 2003;10:22–23.
8. Aitlahti T. Patentti- ja dokumentaatio suoja lääkehoidon kehityksen turvaajina. Kirjassa: Lääkkeet & Terveys 2008, ss. 51–55, 7. painos. Toim. Saarinen A, Tamminen N, Lääketietokeskus, 2008, Helsinki.
9. Nomesco, 2004. Medicines Consumption in the Nordic Countries 1999–2003: <http://nomesco-eng.nomos.dk/filer/publikationer/medicines%20consumption.pdf>
10. Koponen P, Aromaa A. Suomalaisen terveys kansainvälisessä vertailussa. Kirjassa: Suomalaisen terveys, ss. 277–97, 1. Painos. Toim. Aromaa A ym. Kustannus Oy Duodecim, Kansanterveyslaitos ja STAKES, 2005, Helsinki.
11. Allender S, Scarborough P, Peto V ym. European cardiovascular disease statistics, 2008 edition. European Heart Network 2008: <http://www.heartstats.org/uploads/documents%5Cproof30NOV2007.pdf>
12. Vogler S, Hahl C, Leopold C ym. PPRI – Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information Report, 2008, Vienna.
13. Suh D-C ym. Effect of multiple-source entry on price competition in the pharmaceutical industry. Health Serv Res 2000;2:529–47.
14. Morton F.M.S. Barriers to entry, brand advertising, and generic entry in the US pharmaceutical industry. Int J of Ind Organ 2000;7:1085–1104.
15. Kangasharju A ym. Geneerinen substitutio, markkinarakente ja hinnat Suomen lääkemarkkinoilla. Julkaisu: Terveystaloustiede 2007, Työpapereita 2, ss. 33–35. Toim. Klavus J, Stakes, 2007, Helsinki.
16. Jormanainen V, Kannisto H, Mäntyranta T. Pharmacy and hospital market performance indicators in Finland 1995–2007. Posterissa: ISPOR Eleventh Annual European Congress 8–11 November 2008, Ateena, Kreikka.
17. Aalto-Setälä V. The impact of generic substitution on price competition in Finland. Eur J Health Econ 2008;2: 185–191.
18. Timonen J, Karttunen P, Bengtström M, Ahonen R. The impact of generic substitution on the turnover and gross margin of pharmaceutical companies – a survey of pharmaceutical companies one year and five years after the introduction of generic substitution in Finland. 2009 (painossa, Health Policy, doi:10.1016/j.healthpol.2009.03.004).
19. Lääkelaki 1987/395, 29§
20. Lääkelaitos, 2008. Sunset clause -artiklan ensimmäiset vaikutukset lääkevalmisteiden myyntilupiin ja rekisterointeihin: [http://www.laakelaitos.fi/ajankohtaista/julkaistut/lainsaadannosta/3/sunset\\_clause\\_-artiklan\\_ensimmaiset\\_vaikutukset\\_laakevalmisteiden\\_myyntilupiin\\_ja\\_rekisterointeihin](http://www.laakelaitos.fi/ajankohtaista/julkaistut/lainsaadannosta/3/sunset_clause_-artiklan_ensimmaiset_vaikutukset_laakevalmisteiden_myyntilupiin_ja_rekisterointeihin)

## Kesäiset muistikukat

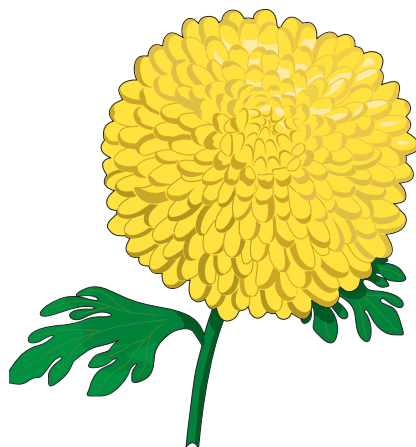
*Kasvirohdosvalmisteita ja homeopaattisia valmisteita koskevat asiat tuntuvat sekoittuvan edelleenkin ensinnäkin toisiinsa, mutta myös muihin kuin lääkeasioihin. Syyt ovat jokseenkin ymmärrettävät: näillä lääkevalmisteilla on omat erityispiirteensä eikä rajaa esimerkiksi elintarvikelainsäädännön alaisten ravintolisien kanssa ole aina helppo löytää. Lisäksi aikaisemmin voimassa olleiden lainsäädäntöjen termit "rohdosvalmiste" ja "lääkkeenomainen tuote" pyrkivät esiin kerran jos toisenkin. Homeopaattisia valmisteita taas tuntuu toisinaan olevan vaikea hahmottaa lääkevalmisteiksi, vaikka ne ovat EU-tasollakin olleet lääkesäädösten alaisia valmisteita jo vuodesta 1992 (1–3).*

*Oheisiin kesäisiin muistikukkiin on kerätty tiivistettyä tietoa kasvirohdosvalmisteista ja homeopaattisista valmisteista tarkoituksena muistuttaa mieliin ja selkeyttää näihin valmisteisiin liittyviä asioita. Poimi kimppu käyttöösi!*

### Kasvirohdosvalmiste (herbal medicinal product)

Kaikki lääkevalmisteet, jotka sisältävät vaikuttavina aineina vain yhtä tai useampaa kasvipäristä ainetta tai yhtä tai useampaa kasvirohdostuotetta taikka yhtä tai useampaa tällaista kasvipäristä ainetta yhdistettynä yhteen tai useampaan tällaiseen kasvirohdostuotteeseen.

Myyntiluvallinen lääkevalmiste. Samat myyntilupamenettelyt mahdollisia kuin muillakin myyntiluvallisilla lääkevalmisteilla. Yleisin myyntilupatyyppi kasvirohdosvalmisteilla on vakiintuneeseen lääkinnälliseen käyttöön perustuva (WEU = *well-established use*) myyntilupa (valmisteen sisältämiä vaikuttavia aineita on vakiintuneesti käytetty lääkinnällisesti jossakin Euroopan talousalueeseen kuuluvassa valtiossa vähintään kymmenen vuoden ajan ja niiden teho on tunnustettu ja niiden turvallisuustaso on hyväksytty; lääkelaki 21 § 6). Myös yhteisön kasvi-monografiat huomioitava. Myynti vain apteekista (lääkelaki 38 §).



### Lääke ja lääkevalmiste (medicine and medicinal product)

Lääkkeellä tarkoitetaan mm. valmistetta tai ainetta, jonka tarkoituksena on sisäisesti tai ulkoisesti käytettynä parantaa, lievittää tai ehkäistä sairautta tai sen oireita ihmisessä tai eläimessä. Lääkevalmisteella puolestaan tarkoitetaan valmistetta, joka on tarkoitettu lääkkeenä käytettäväksi. (Lääkelaki 3 § ja 4 §).

### Homeopaattinen valmiste (homeopathic medicinal product)

Homeopaattisella valmisteella tarkoitetaan lääkevalmistetta, joka on valmistettu homeopaattisista kannoista Euroopan farmakopeassa kuvatun tai sen puuttuessa jäsenvaltioissa virallisesti käytetyissä farmakopeoissa kuvatun homeopaattisen valmistusmenetelmän mukaisesti. Homeopaattinen valmiste voi olla valmistettu useammasta homeopaattisesta kannasta. (Lääkelaki 5 b §).

Kun kyseessä on homeopaattinen valmiste, johon ei sovelleta myyntilupamenettelyä, se on rekisteröitävä. Rekisteröinnin edellytyksiä ovat mm. annostelu suun kautta tai ulkoisesti (eläimille myös muu antoreitti mahdollinen), ei erityistä lääkkeellistä käyttötarkoitusta, riittävä laimennusaste ja se, että valmiste ei täytä myyntiluvan edellytyksiä. (Lääkelaki 22 a §).

Myyntiluvallisten homeopaattisten valmisteiden myynti apteekista. Rekisteröityjä homeopaattisia valmisteita voidaan myydä myös muualta kuin apteekista, ellei rekisteröinnin yhteydessä myyntiä ole rajoitettu vain apteekkeihin (lääkelaki 38 §).



## Perinteinen kasvirohdosvalmiste (traditional herbal medicinal product)

Kuten kasvirohdosvalmiste, mutta ei täytä lääkevalmisteen myyntiluvan eikä homeopaattisen valmisteen rekisteröinnin edellytyksiä. Täyttää kuitenkin perinteisen kasvirohdosvalmisteen rekisteröinnin edellytykset (lääkelaki 22 §).

Rekisteröity, vain ihmisille tarkoitettu lääkevalmiste. Käyttöaiheet itsehoitoon sopivia. Annostelu vain suun kautta, ulkoisesti tai inhalaationa. Kyseinen lääkevalmiste tai sitä vastaava valmiste on ollut käytössä lääkkeenä yhtäjaksoisesti vähintään 30 vuoden ajan (vähintään 15 vuotta Euroopan yhteisössä) ennen rekisteröintihakemuksen tekopäivää. Lääkevalmisteen perinteisestä käytöstä on riittävät tiedot. Valmiste ei saa olla haitallinen ja sen vaikutuksia tai tehoa voidaan pitää uskottavina pitkään jatkuneen käytön ja kokemuksen perusteella.

Voi sisältää myös vitamiineja ja kivennäisaineita, jos ne edistävät valmisteen sisältämän kasvipärisen vaikuttavan aineen vaikutusta ainakin yhdessä ilmoitetuista käyttötarkoituksista.

Yhteisön kasvimonografiat ja yhteisöluettelo huomioitava.

Valmisteita voidaan myydä myös muualta kuin apteekista, ellei rekisteröinnin yhteydessä myyntiä ole rajoitettu vain apteekkeihin (lääkelaki 38 §).



## Lääkkeenomainen tuote ja rohdosvalmiste (medicine-like product and herbal remedy)

Aikaisemmin voimassa olleiden kansallisten lääkesäädösten termejä. Ei enää käytössä. Joitain rohdosvalmisteita kuitenkin vielä uusien hakemusten käsittelyn ajan markkinoilla.

Rohdosvalmiste korvasi lääkkeenomaisen tuotteen vuonna 1994, kasvirohdosvalmiste ja perinteinen kasvirohdosvalmiste rohdosvalmisteen vuonna 2005. Rohdosvalmisteiden ryhmään kuului muitakin kuin kasvipärisiä valmisteita (mm. myyntiluvallisia homeopaattisia valmisteita, eläinperäisiä valmisteita, mikrobeja ja mineraaleja sisältäviä valmisteita).

Rohdosvalmiste oli perinteisesti lääkkeellisesti käytetty valmiste, ei kuitenkaan kaikilta osin lääkevalmiste.

Rohdosvalmisteita ja rekisteröityjä homeopaattisia valmisteita sai myydä myös muualta kuin apteekista, jos myyntiluvan myöntämisen tai rekisteröinnin yhteydessä myyntiä ei rajoitettu vain apteekkeihin.



## Ravintolisä (food supplement)

Ravintolisät ovat elintarvikkeita, jotka joko ulkomuotonsa tai käyttötapaansa puolesta poikkeavat tavanomaisista elintarvikkeista. Valmistemuodoltaan nämä muistuttavat usein lääkkeitä eli ovat esimerkiksi pillereitä, kapseleita tai yrttiututteita. Koostumuksensa puolesta tuotteet kuitenkin ovat elintarvikkeita, joita säätelee elintarvikelaki ja joita valvoo Evira (4).

## Ajantasaista tietoa

<http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/rohdosvalmiste>

<http://www.laakelaitos.fi/julkaisut/tabu/kasvirohdosvalmisteista>

<http://www.emea.europa.eu/sitemap.htm> ja sieltä Herbal Medicinal Products

[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/herbal/herbal\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/herbal/herbal_en.htm)

## Luontaistuote

Termi, jota ei ole määritelty lainsäädännössä. Luontaistuotteella ymmärretään yleensä joko lääkelain alaisia kasvirohdosvalmisteita tai elintarvikelain-säädännön piiriin kuuluvia ravintolisäitä. Termin ongelma: yhdistää sekä kasvipäriset lääkevalmisteet että ravintolisät yhdeksi valmisteryhmäksi, jolloin näiden eri lainsäädäntöihin kuuluvien valmisteiden erottaminen toisistaan hankaloituu.



## Kirjallisuus

1. Council Directive 92/73/EEC regarding homeopathic medicinal products (<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31992L0073:EN:HTML>)

2. Directive 92/74/EEC regarding homeopathic veterinary medicinal products (<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31992L0074:EN:HTML>)

3. Direktiivi 2001/83/EY muutoksineen ([http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1_en.htm))

4. Ravintolisä: [http://www.evira.fi/portal/fi/elintarvikkeet/valvonta\\_ja\\_yritt\\_j\\_t/ravintolis\\_t/](http://www.evira.fi/portal/fi/elintarvikkeet/valvonta_ja_yritt_j_t/ravintolis_t/)

Direktiivi 2004/24/EY koskien perinteisiä kasvirohdosvalmisteita ([http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1_en.htm))

Voimassa oleva lääkelaki (<http://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1987/19870395>)

Yhteisön kasvimonografiat: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpcmonographs.htm>

Yhteisöluettelo: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpclist.htm>

Edellinen lääkelaki (<http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/1993/19931046>)

Linkit haettu verkosta 7.5.2009

## Varovasti kiinalaisia yrttejä ja rohdosvalmisteita

*Tuhansia vuosia vanha perinteinen kiinalainen lääkintä (Traditional Chinese Medicine, TCM) perustuu ikivanhaan kiinalaiseen sairauskäsitykseen ja lääkintäperinteeseen (1, 2). Sairauksien uskotaan aiheutuvan elimistön Yin- ja Yang-voimien epätasapainosta, jota hoidoilla pyritään korjaamaan. Hoitoina käytetään akupunktiota, Tui Na -hierontaa, Qigong -harjoituksia ja erilaisia rohdoksia (3).*

*Rohdokset valmistetaan yleensä lääkekasveista. Joskus valmistamiseen käytetään maaperän mineraaleja, sienä, eläimiä, kuten hyönteisiä, tai eläinten eritteitä. Ravinnolla ja voimistelulla on myös suuri merkitys hoidossa.*

*Kiinassa perinteistä lääkintää käytetään terveyden ylläpitoon ja sairauksien hoitoon nykyaikaisen länsimaisen lääketieteen rinnalla (2). Kiinnos tus aasialaisiin hoitomuotoihin on kasvanut 1990-luvulta lähtien myös Euroopassa (4, 5). Suomessa arvioidaan olevan 500–1 000 kiinalaisen lääkinnän terapeuttia (6). Terapeuteilla ei ole viranomaisen hyväksymiä koulutus- eikä pätevyysvaatimuksia. Suomen kiinalaisen lääketieteen liitto SKILL perustettiin 2007 tavoitteena mm. yhtenäistää terapeuttien koulutusvaatimuksia.*

### Perinteiset kiinalaiset rohdosvalmisteet

Kiinalaiset lääkeoppaat mainitsevat noin 7 000 lääkkeellisesti käytettyä kasvia (7). Lääkekasveja voidaan käyttää mm. teenä, pillereinä, kapseleina, voiteina tai injektioina. Länsimaista poiketen Aasiassa kasveja ei tavallisesti käytetä yksinään, vaan rohdosvalmisteet sisältävät yleensä 10–25 eri kasvia (8).

Perinteisesti kasvien yhdistelmät valittiin kunkin ihmisen oireiden mukaisesti ja valmistettiin yksilöllisesti joko terapeutin vastaanotolla tai rohdoskaupassa. Nykyään Kiinassa suositaan teollisesti valmistettuja, kiinteitä yhdistelmärohdosvalmisteita. Kiinan viranomaiset ovat hyväksyneet yli 9 000 yhdistelmärohdosvalmistetta (5).

Tänä päivänä suun kautta otettavat kiinalaiset rohdosvalmisteet myydään useimmissa Euroopan maissa elintarvikelain alaisina ravintolisinä (4). Tällöin valmistajat ja maahantuojat vastaavat valmisteiden laadusta ja turvallisuudesta eikä valmisteita saa markkinoida sairauksien hoitoon.

Yksittäiset kiinalaiset valmisteet voidaan tarvittaessa luokitella EU:ssa lääkevalmisteiksi tai kasvirohdosvalmisteiksi valmisteiden koostumuksen tai käyttötarkoituksen perusteella. Luokittelu tehdään kansallisesti kussakin jäsenmaassa erikseen. Suomessa ei ole myönnetty yhdellekään perinteiselle kiinalaiselle rohdosval-

misteelle myyntilupaa lääkevalmisteena eikä rekisteröintiä perinteisenä kasvirohdosvalmisteena.

Suomessa kiinalaisia yhdistelmärohdosvalmisteita ostetaan pääosin suoraan terapeuteilta tai internetistä. Etenkin internetissä myydään paljon virheellisesti valmistettuja ja jopa vaarallisia lääkkeitä ja ravintolisä (9). Suomessa viranomaisen hyväksymisessä ravintolisissä pitää olla suomen- ja ruotsinkieliset tekstit ja merkintä *ravintolisä*.

### Koostumuksissa yllätyksiä

Kiinalaiset rohdosvalmisteet saattavat turvallisten lääkekasvien lisäksi sisältää toksisia lääkekasveja, synteettisiä lääkeaineita tai raskasmetalleja (10, 11). Nämä on lisätty tuotteisiin joko tietoisesti tehon parantamiseksi tai ovat joutuneet niihin vahingossa. Ongelmia on aiheuttanut myös kasvien monimutkaiset kiinalaiset nimet ja virheelliset käännökset eri kielille. Yleensä valmisteiden pakkauksissa näitä "terästyksiä", lisäyksiä tai virheitä ei mainita, ei ainakaan länsimaaisilla kielillä.

### Myrkyllisiä lääkekasveja

Aasiassa kiinalaisten rohdosvalmisteiden aiheuttamat haitat ovat yleensä johtuneet valmisteiden virheellisestä käytöstä tai valmistuksesta taikka niiden sisältämistä myrkyllisistä lääkekas-

veista (2, 11). On esitetty, että ainakin kymmenen kasvia 150:stä yleisimmin käytetystä kiinalaisesta lääkekasvista on myrkyllisiä (7). Kiinassa eniten haittoja ovat aiheuttaneet injisoitavat rohdosvalmisteet (5).

Vuosina 1993–94 kiinalaisissa lääketieteen lehdissä julkaistiin yli 60 tapauskuvausta, joissa kasvin lääkekäyttö oli päättänyt käyttäjän kuolemaan (12). Kiinassa käytetään mm. reumatismiin ja niveltulehdusten hoitoon akonitiinia sisältäviä ukonhatturohdoksia (*Aconitum sp.*), nivelpaivoihin myrkyllistä *Tripterygium wilfordii* -nimistä köynnöstä sekä astman ja kroonisen bronkiitin hoitoon atropiinin tavoin vaikuttavaa hulluruohorohdosta (*Datura metel L.*) (7).

Lääkekasvien aiheuttamia vakavia myrkytyksiä tavataan Aasiassa edelleen (13), vaikka ne ovatkin vähentyneet, kun asiasta on ryhdytty julkisesti puhumaan (14).



### Luvattomia lääkaineita ja raskasmetalleja

Valmisteisiin lisätyt synteettiset lääkeaineet on toinen yleinen syy kiinalaisten rohdosvalmisteiden aiheuttamiin haittoihin. Vuonna 1997 julkaistiin tutkimus, jossa analysoitiin yli 2 000 Taiwanissa myytyä kiinalaista rohdosvalmistetta, joiden käyttäjät epäilivät, että valmiste oli aiheuttanut heille jotain haittaa (15). Valmisteista 363 kappaletta oli teollisia yhdis-

telmärohdosvalmisteita ja loput rohdoskaupoissa valmistettuja seoksia. Edellisistä 8,5 % ja jälkimmäisistä 26,1 % sisälsi synteettisiä lääkaineita. Valmisteita oli ilmoittamatta ”terästetty” mm. parasetamolilla, indometasiinilla ja fenyylibutatsonilla. Yhteensä valmisteista löydettiin 69 lisättyä lääkainetta tai muuta kemiallista ainetta.

Yhdysvaltalaiset tutkijat keräsivät 1990-luvun lopussa yli 200 aasialaista rohdosvalmistetta, joita myytiin kalifornialaisissa luontaistuotekaupoissa (16). Lähes 20 valmisteeseen eli joka kymmenenteen tuotteeseen oli lisätty lääkaineita, kuten efedriiniä, testosteronea tai fenasetiinia.

Vuonna 2006 tutkijat ostivat sattumanvaraisesti 90 kiinalaista rohdosvalmistetta New Yorkin kiinalaisista kortteleista (17). Viisi valmistetta sisälsi lääkekasvien lisäksi yhdeksää eri lääkainetta, muun muassa verenpaine-, mieliala- ja impotenssilääkkeitä.

Kiinalaiset rohdosvalmisteet saattavat sisältää haitallisia määriä mm. lyijyä, elohopeaa ja arseenia (7, 18). Useimmin metallisia todetaan kuitenkin intialaisissa *Ayurveda*-rohdosvalmisteissa (19).

### Aristolokkiasta munuaisvaurioita ja syöpää

Vakavimmat kiinalaisten rohdosten Euroopassa aiheuttamat haitat todettiin Belgiassa 1990-luvulla, kun kiinalaisia rohdoksia sisältävä laihdutusvalmiste aiheutti vakavan munuaisvaurion yli 100 ihmiselle (20, 21). Valmisteen raaka-aineena oli käytetty lääkekasvin tunnistamisessa tapahtuneen virheen takia kiinalaista aristolokkiayrttiä (*Guang fangji* eli *Aristolochia fangchi*), joka sisältää nefrotoksista ja karsinogeenista aristolokkiahappoa.

Belgian tapauksen jälkeen Euroopassa, Pohjois-Amerikassa ja Aasiassa on raportoitu noin 160 aristolokkiahapon aiheuttamaa munuaisvauriota (21, 22). Useimmat *Aristolochia*-lajiin kuuluvat kasvit ja myös eräät *Aristolochiaceae*-heimon muut lajit, kuten *Asarum sp.*, sisältävät aristolokkiahappoa (23).

Aristolokkiahappo on myös voimakas karsinogeeni, ja osalla potilaista on todettu nopeasti etenevä virtsatie-elinten syöpä (21, 24).

Nykyään aristolokkiayrtin käyttö lääkkeiden tai ravintolisien valmistuksessa on kielletty EU:ssa ja myös useissa Aasian maissa. Kuitenkin sekä Euroopassa että Aasiassa myydään edelleen kiinalaisia rohdosvalmisteita, jotka sisältävät tietoisesti tai vahingossa aristolokkiahappoa (25, 26). Eurooppalaiset tutkijat analysoivat 190 kiinalaista rohdosvalmistetta, joita vuosina 2002–2006 myytiin Alankomaissa (25). Näistä 25 valmistetta sisälsi haitallisia määriä aristolokkiahappoa.

### Idiosynkraattisia maksareaktioita

Eräiden lääkekasvien, kuten haitallisia pyrrolitsidiinialkaloideja sisältävien kasvien, tiedetään vaurioittavan maksaa (27). Maksareaktioita on kuvattu myös kiinalaisten lääkekasvien käytön yhteydessä (27). Alustavissa tutkimuksissa on epäily, että kiinalaisten rohdosvalmisteiden käyttäjillä ilmenee akuuttia hepatiittia useammin kuin ei-käyttäjillä (28, 29). Syyksi on epäilty ainakin kahta asiaa: valmisteisiin lisättyjä maksatoksia lääkaineita (27) ja eräitä valmisteiden sisältämiä lääkikasveja, kuten kiinanponia (*Paeonia lactiflora*) ja lakritsinjuurta (*Radix Glycyrrhizae*) (29).

- Myös suomalaiset ovat yhä kiinnostuneempia perinteistä kiinalaisista rohdosvalmisteista.
- Valmisteet sisältävät useita eurooppalaiselle perinnelääkinnälle vieraita lääkekasveja.
- Valmisteet saattavat sisältää kasviuutteiden lisäksi lääkaineita ilman, että aineita mainitaan pakkauksessa.
- Perinteiset kiinalaiset rohdosvalmisteet ovat aiheuttaneet useita munuais- ja maksahaittoja Aasiassa, Pohjois-Amerikassa ja Euroopassa.



## Kirjallisuus

1. Tang JL, Liu BY, Ma KW. Traditional Chinese medicine. Lancet 2008; 372:1938–40.
2. Xu J, Yang Y. Traditional Chinese medicine in the Chinese health care system. Health Policy 2009;90:133–9.
3. Hu G. Kiinalaisen perinteen terveys-ohjeet. Suomen lääkäri 2000;55: 1999–2003.
4. Ernst E. Chinese herbal medicines for consumers in the West. FCT 2005;10:94–97.
5. Wang H, Ye X, Gao Q ym. Pharmacovigilance in traditional Chinese medicine safety surveillance. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:357–61.
6. STM 2009. Sosiaali- ja terveysministeriön selvityksiä 2009:17.
7. Chan TYK, Critchley JAJH. Usage and adverse effects of Chinese herbal medicines. Hum Exp Tox 1996;15: 5–12.
8. Perharic L, Shaw D, Leon C ym. Possible association of liver damage with the use of Chinese herbal medicines for skin disease. Vet Hum Tox 1995;37:562–6.
9. [http://www.laakelaitos.fi/ajankoh-taista/3/fortodol-ravintolisavalmistees-ta\\_vakavia\\_haittavaikutuksia\\_ruotsis-sa\\_ja\\_norjassa](http://www.laakelaitos.fi/ajankoh-taista/3/fortodol-ravintolisavalmistees-ta_vakavia_haittavaikutuksia_ruotsis-sa_ja_norjassa)
10. Shaw D, Leon C, Kolev S, Murrey V. Traditional Remedies and Food Supplements. A 5-Year Toxicological Study (1991–1995). Drug Safety 1997; 5:342–56.
11. Ko RJ. A U.S. perspective on the adverse reactions from Traditional Chinese Medicines. J Chin Med Assoc 2004;67:109–16.
12. Gu Y, Yuan H. A review of adverse effects of Chinese herbal drugs as published in Chinese journals in 1993 and 1994. Chung-Kuo Chung Yao Tsa Chih 1995;20:502–7. (kiinaksi)
13. Phua DH, Cham G, Seow E. Two instances of Chinese herbal medicine poisoning in Singapore. Singapore Med J 2008;49:e131–3.
14. Chan TY. Incidence of herb-induced aconitine poisoning in Hong Kong. Drug Saf 2002;25:823–8.
15. Huang WF, Wen K-C, Hsiao ML. Adulteration by synthetic therapeutic substances of traditional Chinese medicines in Taiwan. J Clin Pharmacol 1997;37:344–50.
16. Ko RJ. Adulterants in Asian Patent Medicines. N Engl J Med 1998;339:847.
17. Miller GM, Stripp R. A study of western pharmaceuticals contained within samples of Chinese herbal/patent medicines collected from New York City's Chinatown. Leg Med (Tokyo) 2007;9:258–64.
18. Ernst E, Thompson Coon J. Heavy metals in traditional Chinese medicines: a systematic review. Clin Pharmacol Ther 2001;70:497–504.
19. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A ym. Lead, mercury, and arsenic in US- and Indian-manufactured Ayurvedic medicines sold via the Internet. JAMA 2008;300:915–23.
20. Vanherweghen JL, Depierreux M, Tielemans C ym. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet 1993;341:387–91.
21. DeBelle FD, Vanherweghen JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. Kidney Int 2008;74:158–69.
22. Lai MN, Lai JN, Chen PC ym. Increased risks of chronic kidney disease associated with prescribed Chinese herbal products suspected to contain aristolochic acid. Nephrology (Carlton) 2009;14:227–34.
23. EMEA/HMPC/13838/2005. Public statement on the risks associated with the use of herbal products containing Aristolochia species.
24. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP ym. Urothelial Lesions in Chinese-Herb Nephropathy. Am J Kidney Dis 1999; 33:1011–7.
25. Martena MJ, van der Wielen JC, van de Laak LF ym. Enforcement of the ban on aristolochic acids in Chinese traditional herbal preparations on the Dutch market. Anal Bioanal Chem 2007;389:263–75.
26. Hsieh SC, Lin IH, Tseng WL ym. Prescription profile of potentially aristolochic acid containing Chinese herbal products: an analysis of National Health Insurance data in Taiwan between 1997 and 2003. Chin Med 2008;3:13.
27. Seeff LB. Herbal hepatotoxicity. Clin Liver Dis 2007;11:577–96.
28. Wai CT. Presentation of drug-induced liver injury in Singapore. Singapore Med J 2006;47:116–20.
29. Lee CH, Wang JD, Chen PC. Case-crossover study of hospitalization for acute hepatitis in Chinese herb users. J Gastroenterol Hepatol 2008;23: 1549–55.

## Mahdollinen interaktio klopidoogreelillä ja protonipumpun estäjillä

Viimeaikoina on julkaistu useita tutkimuksia, joissa klopidoogreelin vaikutuksen epäillään heikentyneen samanaikaisen protonipumpun estäjän käytön yhteydessä.

Klopidoogreelia käytetään aterotromboottisten tapahtumien estoon sydäninfarktin ja iskeemisen aivohalvauksen jälkeen sekä potilailla, joilla on ääreisvaltimotauti. Sepelvaltimotautipotilailla klopidoogreeliä käytetään myös yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa.

Klopidoogreeli on aihiolääke. Aktiivinen metaboliitti on kanta-aineen tiolijohdannainen. Klopidoogreeli metaboloituu maksassa aktiiviseen muotoon usean sytokromi P450-isoentsyymin, mm. CYP3A4:n ja CYP2C19 välityksellä.

Protonipumpun estäjiä (PPI) käytetään usein klopidoogreelia saavilla potilailla maha-suolikanavan verenvuotojen ehkäisemiseksi. PPI:en ajatellaan estävän klopidoogreelin metaboloitumista aktiiviseen muotoon, jolloin sen anti-tromboottinen teho heikkenee. Joidenkin PPI:en tiedetään estävän CYP2C19-entsyymiä. Kuitenkaan ei ole täysin selvää, onko eri PPI:lla eroa klopidoogreelin aktivoitumisen estoon, koska myös muut tekijät, kuin CYP2C19 esto, voivat vaikuttaa asiaan.

Klopidoogreelin aktivoitumiseen vaikuttaa myös geneettinen vaihtelu CYP2C19 aktiivisuudessa. Ns. CYP2C19 suhteen hitailla metaboloijilla klopidoogreelin teho voi jäädä tavallista heikommaksi ilman samanaikaisesti käytettyjen muiden lääkkeiden interaktiotakin.

Euroopan Lääkeviraston Lääkevalmistekomitea on tiedottanut tästä mahdollisesta yhteisvaikutuksesta. Klopidoogreeli-hoidon aikana PPI:a tulisi käyttää vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä. Klopidoogreelin valmisteyhteenvedo päivitetään tämän suhteen lähiaikoina.

*Kirsti Villikka, ylilääkäri*



## Allergiat ja allergeenivalmisteet

*Allergiat ovat kansantauti niin Suomessa kuin muissakin länsimaissa. Tavallisille ympäristön allergeeneille herkistyneiden eli atooppisten ihmisten määrä on jatkuvasti lisääntynyt viime vuosikymmenien aikana, ja tuoreiden väestötutkimusten mukaan Suomessa atooppisten osuus kouluikäisistä on yli 40 % (1). Yleisimpiä allergisia oireita ovat atooppinen ihottuma, astma, heinänuha ja allergiset silmäoireet.*

Allergioiden taustalla on elimistön immuunipuolustuksen häiriö, joka johtaa heikentyneeseen allergeenien sietoon ja sitä kautta allergisiin oireisiin. Suomeen on vastikään tehty kansallinen allergiaohjelma vuosille 2008–2018, jolla pyritään muun muassa ehkäisemään allergioiden kehittymistä ja parantamaan väestön sietokykyä allergeeneille (1). Taustalla on uusi ajattelumalli, jonka mukaan luontainen sietokyky kehittyy useimmilla parhaiten lisäämällä aktiivisesti kontaktia allergeeneihin. Lieviä allergiaoireita ei korosteta ja turhat välttämisedieetit puretaan. Toisaalta ohjelman mukaan vaikeat allergiset oireet tutkitaan ja hoidetaan entistä aikaisemmin ja tehokkaammin. Olennainen osa ohjelman toteutumista on hyvä allergiadiagnostiikka.

IgE-luokan vasta-aineiden välittämän atooppisen allergian diagnostiikassa ja hoidossa käytetään allergeenivalmisteita, jotka sisältävät yksittäisiä tunnistettuja allergiaa aiheuttavia aineita tai näiden seoksia. Diagnostisia allergiatestejä ovat ihopistokokeet sekä altistuskokeet. Ihopistokokeissa käytetään kaupallisia allergee-

nivalmisteita, vakioimattomia testiaineita sekä sellaisenaan esimerkiksi tuoreita kasviksia ja mausteita. Altistuskokeita tehdään iholle, keuhkojen, silmien ja nenän limakalvoille sekä oraalisen altistuksena. Sietokyvyn lisäämiseen eli allergisen nuhan ja silmäoireiden, allergisen astman ja pistäisallergian hoitoon on käytetty jo vuosikymmenien ajan siedätyshoitoa (2). Perinteinen siedätushoito annetaan pistoksina ihon alle ja hoidon kesto on yleensä kolme vuotta. Uudempi hoitomuoto on kielenalussiedätys. Tällä hetkellä käytössä on timotei-allergeenia sisältävä tabletti, jolla hoidetaan yli 5-vuotiaita lapsia ja aikuisia heinäallergikkoja. Sen helppoutena on annostelu, koska tabletti asetetaan kielen alle sulamaan eikä pistoksia tarvita. Suoliston kautta välittyvää allergiaa voidaan hoitaa oraalista sietokykyä nostamalla, josta on esimerkkinä lasten maitosiedätys (3).

### **Myyntiluvalliset allergeenivalmisteet**

Suomessa myyntiluvalliset valmisteet ovat Alk-Abellón valmistamia uutteita erilaisista allergiaa

aiheuttavista lähtömateriaaleista (eläinpiteelit, huonepölypunkit, hyönteismyrkyt ja siitepöly) (4). Soluprick SQ -valmisteet ovat allergiatestejä, joita käytetään ihopistokokeissa. Positiivinen testireaktio ilmenee vähintään 3 millimetrin läpimittaisena paukamina. Aquagen SQ -valmisteita voidaan käyttää diagnostiikassa tai allergian siedätushoidossa. Näillä saadaan erityinen hyöty silloin, kun siedätushoidossa halutaan päästä nopeasti ylläpitoannoste-



luun. Alutard SQ -valmisteissa allergeeni on adsorboitu alumiinihydroksidiin, mikä pidentää allergeenin vaikutusta elimistössä. Uusimpana valmisteena allergian siedätyshoitoon on Grazax kylmäkuivattu tabletti, joka sisältää timoteista eristettyä heinän siitepölyuutetta (5).

Allergeeniuutteiden ongelmana on niiden vakiointi, sillä käytössä ei ole kansainvälisiä standardeja. Alk Abellón valmisteiden SQ kirjaimet viittaavat valmistajan omiin (*in-house*) allergeenistandardeihin, jotka ovat referenssierä, joihin muita tuotantoeria verrataan teholtaan samanlaisen lopputuotteen saamiseksi. Valmisteiden biologista aktiivisuutta eli potenssia kuvataan HEP (*histamiini ekvivalentti prick*) -yksiköllä. 1 HEP-yksikön vahvuinen allergeeni saa aikaan saman vasteen kuin 1 mg/ml histamiinihydrokloridia, ja vastaa vasti 10 HEP:iä saman kuin 10 mg/ml histamiinihydrokloridia. Poikkeuksena tästä ovat hyönteismyrkköjen vahvuudet, jotka ovat ilmaistu mikrogrammoina millilitraa kohden. Tämä johtuu siitä, että hyönteismyrkkyuutteiden muut proteiinit häiritsevät ihereaktiota eikä se ole siten samalla tavalla verrattavissa histamiinireaktioon.

### Rekombinanttiallergeenit

Spesifimpään allergeenidiagnostiikkaan ja hoitoon pyritään re-

kombinanttiallergeenivalmisteilla, jotka sisältävät vain yhtä tunnettua allergeenia. Ne tuotetaan rekombinanttitekniikalla, jolloin vakiointi on huomattavasti tarkempi verrattuna perinteisiin uutteisiin. Rekombinanttiallergeenien kehittämisen vaikeutena on löytää allergisen reaktion aiheuttava pääallergeeni uutteen muiden proteiinien joukosta. Kliinissä tutkimuksissa on jo koivuallergeeni *rBetv1*.

### Uusi allergeenivalmistehjeisto

Euroopan lääkevirasto EMEA on vastikään hyväksynyt 20.5.2009 voimaan tulevan ohjeiston *Guideline on allergen products: Production and quality issues* (EMA/CHMP/BWP/304831/2007). Vanhempi versio ohjeesta painottui Euroopan farmakopean monografian *Allergen products* (1063) lailla vain allergeeniuutteiden tekniseen laatuun. Allergeenit oli ryhmitetty taksonomisiin perheisiin, mikä salli melko laajan ekstrapoloinnin esimerkiksi säilyvyyden suhteen. Uusi ohjeisto sisältää perinteisten allergeeniuutteiden lisäksi rekombinanttivalmisteet. Se huomioi biologisia valmisteita koskevat ohjeet ja on siinä mielessä opastavampi niin allergeenien valmistajille kuin viranomaisillekin.

Merkittävimpänä erona vanhaan on homologisten ryhmien (esim. heinien/puiden siitepölyt

tai pölypunkit) asettaminen. Kaikkia laatuparametreja ei tarvitse osoittaa jokaisesta allergeenista erikseen, vaan riittää, että homologisesta ryhmästä nämä osoitetaan yhdelle edustavalle allergeenille.

### Kirjallisuus

1. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M ym. Kansallinen allergiaohjelma 2008-2018 – aika muuttaa suuntaa. Suomen Lääkärilehti 2008; Liite 14.
2. Siedätyshoito. Käypä Hoito -suositus Duodecim 2002;118(12):1302–9, 1. päivitys 27.05.2008, s. 1–10.
3. Meglio P, Bartone E, Plantamura M ym. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. Allergy 2004;59:980–7.
4. Myyntiluvallisten lääkkeiden valmistiedot: [www.laakelaitos.fi/Laakehaku](http://www.laakelaitos.fi/Laakehaku)
5. Joensuu J. Timotein (*Phleum pratense*) siitepölyute, Grazax kielenalus-tabletti. TABU 2007;2:10–11.

## HYKS:n iho- ja allergiasairaalan rooli allergeenivalmisteiden laatuseurannassa

HYKS:n iho- ja allergiasairaala on valtakunnallinen erityistehtävä allergeenivalmisteiden laatuseurannassa. Tämä toiminta ei ole mahdollista muualla. Kaikki klinikan käytössä olevat allergeenivalmisteet tutkitaan vuosittain sekä tarvittaessa Lääkelaitoksen toimeksiannosta muulloinkin, esimerkiksi myyntilupahakemuksen yhteydessä. Ilman asianmukaisia diagnostiikkavalmisteita potilas voi saada vääriä ja vahingollisia ohjeita allergeenien välttämistä ja käytöstä ja pahimmassa tapauksessa jäädä ilman ainoaa allergian täsmähoitoa eli siedätyshoitoa.

### Allergeenivalmisteita eri tarkoituksiin

Allergeenivalmisteita käytetään allergian diagnostiikassa ja hoidossa. Välittömän eli IgE-välitteisen allergian diagnostiikkaan on saatavissa glyserolipohjaisia ihopistotesti (prick)- ja vesipohjaisia altistusvalmisteita. Siedätyshoitoon on lähes kymmenen myyntiluvallista Alutard depot-liuosta (pistohoito), joita pääasiassa käytetäänkin (> 99 %). Grazax on ainoa lääke muodoltaan tabletti ja senkin käyttö on vielä vähäistä.

Ihopistotesti on allergian perustutkimus, jossa käytetään useiden valmistajien tuotteita – myyntiluvallisia ja erityisluvallisia. Lääkelaitoksen myöntämä myyntilupa on vain yhdellä valmistajalla ja silläkin vain muutamille valmisteille. Muita valmisteita käytetään erityisluvalla (n. 40 valmistetta) tai ilman erillistä lupaa (> 200 allergeenilähdettä, kuten tuoreita kasviksia ja muita ruoka- ja lisäaineita, viherkasveja, lääkkeitä ja niiden apuaineita sekä kosmetiikka-aineita).

Myyntilupa myönnetään iho-

pistotestivalmisteille, joissa käytetään biologisia yksiköitä eli joiden *in vivo* allergeeniaktiivisuus on osoitettu. Myös muutamilla altistus- ja hoitovalmisteilla on myyntilupa.

Erityisluvalla käytettävälle tuotteelle valmistaja ei ole hakenut myyntilupaa eikä se siten takaa valmisteiden tasalaatuisuutta eikä muitakaan ominaisuuksia. Myyntilupien vähäisyyteen on useita syitä, joista yksi on vakiointiin tarvittavien reagenssien puute.

### Biologinen raaka-aine

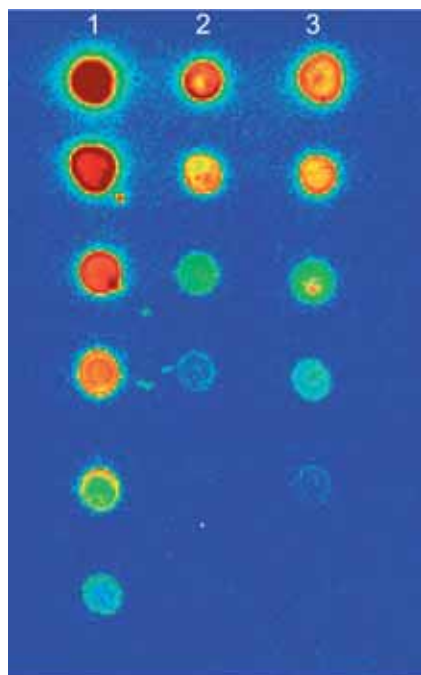
Allergeenivalmisteiden raaka-aine on biologista alkuperää, mutta lähde vaihtelee. Lähtöaineina ovat esimerkiksi **puiden siitepölyt** (koivu, leppä, pähkinäpensas), **heinien siitepölyt** (mm. timotei, nurminata), **ruohojen/kukkien siitepölyt** (pujo), **eläinten hilseet** (kissa, koira, hevonen, lehmä, jyräjät kuten hiiri, rotta, kani, marsu, hamsteri), **homeet** (*Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum*), **punkit**



(huonepölypunkit *Dermatophagoides pteronyssinus* ja *D. farinae*, varastopölypunkit kuten *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*), **erilaiset ruoka-aineet** (maito, muna, kala, viljat, vihannekset, hedelmät, mausteet), **hyönteiset** (ampiainen, mehiläinen) ja **luonnonkumi eli lateksi**.

Samasta lähtömaterialista voidaan vehikkeliä muuttamalla valmistaa ihopistotesti-, altistus- tai hoitovalmisteita.

Eri valmistajien allergeenivalmisteet voivat poiketa toisistaan. Yksi syy erilaisuuteen on raaka-aine, jonka alkuperää ei aina ole



Kuva 1. Kolmen erityisluvallisen turska-ihotestivalmisteen allergenisuusvertailu immunospot-tutkimuksen avulla (1 ALKAello, 2 Allergopharma, 3 Stallergenes). Valmiste 1 on vahvin, koska se sitoo voimakkaimmin IgE-vasta-aineita kala-allergisten IgE-seerumisekoituksesta ja on myönteinen suurimmassa laimennuksessa (1:32). Valmiste 2 on heikoin. Valmisteista on allekkain kuusi laimennosta (1:1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32).

tarkennettu. Esimerkiksi eläinvalmisteet voivat sisältää erilaisia määriä seerumin proteiineja riippuen siitä, onko raaka-aineena pelkkä hilse vai kokonainen nahka tai näiden sekoituksia. Karvat eivät ole allergeeneja. Punkkivalmisteiden lähtöaineena ovat kokonaiset punkit tai niiden lisäksi myös kasvualusta, joka sisältää paitsi tärkeitä punkin ulosteen allergeeneja joskus myös ei-toivottuja allergeeneja. Homeista käytetään vain itiöt tai mukaan otetaan myös huovasto. Ruokaraaka-aine voi olla raaka tai kypsä ja sisältää täysin erilaisia ja eri määriä allergeeneja.

## Haastava vakiointi ja valvonta

Allergeenivalmisteiden vakiointi ja laadunvalvonta on hankalaa ja poikkeaa täysin lääkkeiden vastaavista vaatimuksista. Biologinen raaka-aine ei ole tasalaatuista ja sen lukuisat yksittäiset allergeenit (komponentit) vaikeuttavat vakiointia.

Allergeenilähteessä on useita (jopa kymmeniä) yksittäisiä allergeeneja, joista vain osa on luonnehdittu ja näistäkin vain muutamille on olemassa oma määritysmenetelmä. Osa allergeeneista on labiileja ja osa ristireagoivia, mikä puolestaan hankaloittaa vakiointia.

Ideaalitalanne olisi määrittää valmisteen kaikkien yksittäisten allergeenikomponenttien pitoisuudet ja allergeeniaktiivisuudet, mutta käytännössä tämä ei ole mahdollista ja toistaiseksi vakiointi rajoittuu kokonaisallergeeniaktiivisuuden lisäksi lähinnä muutamien tärkeimpien ns. pääallergeenien määrittämiseen.

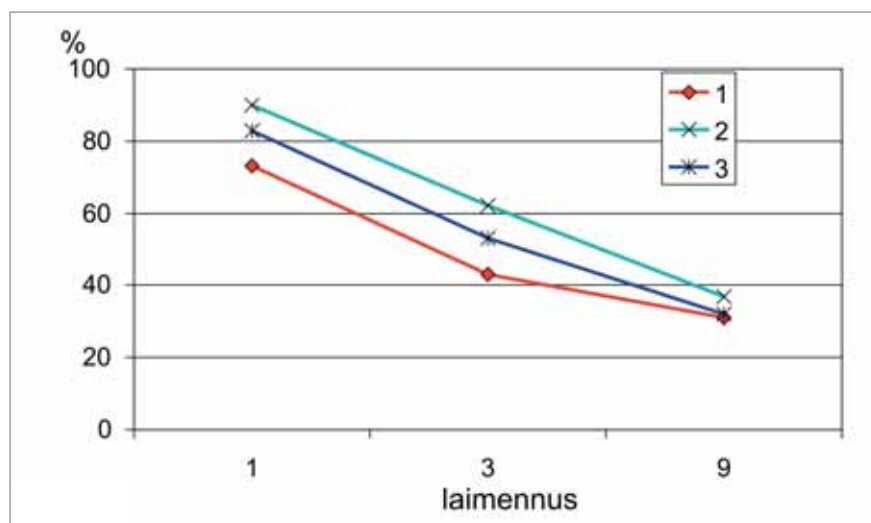
Aina ei edes kokonaisallergeeniaktiivisuuden määrittäminen ole mah-

dollista. Silloin valmisteen vahvuus ilmoitetaan uutossuhteena (w/v) tai kokonaisproteiinina, mitkä eivät kerro allergeeniaktiivisuudesta mitään. Lisäksi eräissä altistus- ja hoitovalmisteissa käytetään valmistajakohtaisia yksiköitä, jolloin valmistevertilu on mahdotonta.

## Menetelmät

Allergeenivalmisteet pyritään vakioimaan kokonaisallergeeniaktiivisuuden ja mahdollisuuksien mukaan tärkeimpien ns. pääallergeenien suhteen. Kokonaisaktiivisuusmittaus perustuu humaanii-  
IgE-vasta-aineiden käyttöön ja yksittäisten allergeenien määrittämisessä käytetään kani- tai hiiri-IgG-vasta-aineita. Vaikka IgG-vasta-aineiden avulla voidaan määrittää yksittäisen allergeeniproteiinin pitoisuus, se ei suoraan mittaakaan allergeeniaktiivisuutta, johon tarvitaan IgE-vasta-aineita.

IgE-vasta-aineisiin perustuvat allergeeniaktiivisuuden määrittäykset ovat mahdollisia vain, kun



Kuva 2. Kolmen koivuperäisen ihotestivalmisteen vertailu RAST-inhibitiotutkimuksen avulla (1 ALKAello, 2 Allergopharma, 3 Stallergenes). Valmiste 2 on vahvin, koska se estää tehokkaimmin (maksimi 90 %) koivu-IgE:n sitoutumista koivu-allergeeneihin. Valmiste 1 on heikoin (73 % inhibitio).



käytettävissä on riittävä määrä (> 20) allergisia henkilöitä ja/tai heidän seerumejaan. Koska allergiot tuottavat vaihtelevasti allergeni-IgE-vasta-aineita eri allergeneja ja allergeeniepitooppeja kohtaan, allergeeniaktiivisuusmäärittäykseen tarvitaan useita potilaita tai heidän seerumeitaan. IgE-vasta-aineita ei ole kaupallisesti saatavana, siksi HYKS:n iho- ja allergiasairaalan rooli allergeenivalmisteiden *in vivo* ja *in vitro* laatu seurannassa on ainutlaatuista.

### Allergeenilaboratorio

Iho- ja allergiasairaalaan perustettiin allergeenilaboratorio vuonna 1983 vastaamaan HYKS:n valtakunnallisesta velvoitteesta seurata allergeenivalmisteiden laatua. Klinikassa kokoontui myös entisen Lääkintöhallituksen (myöhemmin Lääkelaitoksen) nimeämä allergologeista ja kemisteistä koostuva Allergeenivalmisteiden asiantuntijaryhmä, joka antoi lausuntoja paitsi allergeenivalmisteiden laboratoriotutkimuksista myös valmisteiden myyntilupahakemuksiin liittyvistä klinisistä tutkimuksista. Myyntilupaa hakevan valmistajan tulee osoittaa, että allergeenivalmiste toimii klinisesti tarkoituksen mukaisesti allergian diagnostiikassa tai hoidossa.

Allergeenivalmisteiden tärkein ominaisuus on niiden biologinen eli *in vivo* allergeeniaktiivisuus, mutta myös *in vitro* aktiivisuutta seurataan erilaisten laboratoriotutkimusten avulla. *In vivo* aktiivisuudesta saadaan hyvä käsitys, kun klinikan ihopistokokeissa testataan vuosittain n. 10 000 potilasta ja siedätyshoitoa annetaan useille sadoille potilaille. Altistuksia tehdään satunnaisesti.

Klinikan allergeenilaboratorio huolehtii *in vitro* laatu seurannasta määrittämällä vuosittain käytössä olevien kaupallisten aller-

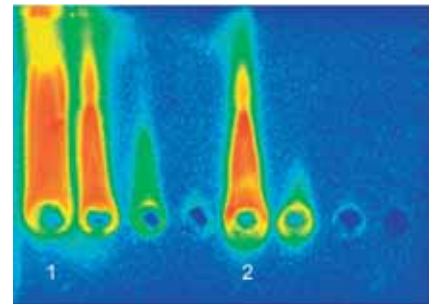
geenivalmisteiden kokonaisallergeeniaktiivisuuden. Depot-hoitovalmisteista määritetään vapaa allergeeniaktiivisuus. Tarvittaessa tehdään lisätutkimuksia. Poikkeavista tuloksista raportoidaan Lääkelaitokselle.

### Laboratoriotutkimukset

Vasta-aineiden saatavuudesta riippuen kaikille valmisteille pyritään tekemään kokonaisallergeeniaktiivisuutta kuvaava immunospot-tutkimus, missä selvitetään valmisteen kyky sitoa allergeenispesifijä IgE-vasta-ainetta (kuva 1). Tulosta verrataan vertailuvalmisteseen, joka voi olla vakio, edellisen erän näyte tai toisen valmistajan vastaava tuote.

Valikoidusti tehdään ns. inhibitiotutkimus, jossa mitataan allergeenivalmisteen kykyä estää allergeenispesifin IgE-vasta-aineen kiinnittymistä kiinteässä faasissa oleviin vastaaviin allergeeneihin. Menetelmällä voidaan myös verrata eri valmistajien tuotteita keskenään (kuva 2). Vastaava menetelmä on valmistajien spesifikaatioissa, joissa luvataan aktiivisuuden säilyminen 50–200 %:n rajoissa erästä toiseen. Menetelmää voidaan käyttää virallisessa laatu seurannassa, mutta se vaatii IgE-vasta-aineita.

Yksittäisiä allergeeneja voidaan havainnollistaa menetelmän herkkyydestä ja vasta-aineen saatavuudesta riippuen erilaisilla elektroforeettisilla menetelmillä kuten immunoblottauksen, crosed-radioimmuno-elektroforeesin (CRIE) tai raketti-radioimmuno-elektroforeesin (RRIE) avulla (kuva 3). Joitakin yksittäisiä pääallergeeneja voidaan määrittää myös ELISA-menetelmän avulla. On kuitenkin huomioitava, että yksi allergeeni ei kuvaa koko valmisteen aktiivisuutta, mutta on suuntaa antava.



Kuva 3. Kahden kissaperäisen ihotestivalmisteen vertailu raketti-radioimmuno-elektroforeesin (RRIE) avulla. Valmiste 1 (ALKA-bello) on vahvempi, koska sen raketit ovat korkeampia ja se sitoo IgE:tä suuremmissa laimennoksissa (1:4) kuin valmiste 2 (1:2) (Stallergenes). Valmisteiden neljästä laimennoksesta (1:1, 1:2, 1:4, 1:8) saostetaan ensin proteiinit sähkövirrassa kanin IgG-vasta-aineilla, jonka jälkeen kompleksin allergeenisuus määritellään niiden kykyä sitoa IgE-vasta-aineita kissa-allergisten henkilöiden seerumisekoituksesta.

### Tuloksia ja esimerkkejä

Allergeenilaboratorio on tutkinut myyntilupahakemusten yhteydessä yli 100 valmistetta neljältä valmistajalta. Osa on saanut myyntiluvan, ja näistä vain osa on ollut kaupan Suomessa.

Lisäksi allergeenilaboratoriossa on selvitetty valmisteiden pitoisuuspoikkeamia, verrattu eri valmistajien allergeenivalmisteita, määritetty hoitovalmisteiden vapaata allergeeniaktiivisuutta sekä tehty allergeeniaktiivisuuden säilyvyystutkimuksia sekä pakastetuista että klinikan käytännön mukaan säilytetyistä valmisteista. Allergeeniaktiivisuuteen vaikuttavat myös valmisteen säilytysolosuhteet. Valmistajan ohjeen mukaan glyserolia sisältävä valmiste on käytettävä puolen vuoden sisällä pullon avauksesta. Todellisuudessa eli kun valmiste on päivittäin huoneenlämmössä – kesäl-

lä jopa korkeissakin lämpötiloissa – valmisteen aktiivisuus voi pienentyä jo huomattavasti aikaisemminkin.

Samalla valmistajalla vakioitujen valmisteiden laatu on muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta pysynyt hyväksyttävänä erästä toiseen. Ei-vakioitujen valmisteiden eräkohtaiset aktiivisuuserot ovat suurempia ja erot eri valmistajien välillä huomattaviakin.

**Koivu.** Myyntiluvallinen koivu-ihotestivalmiste antoi toistuvasti kielteisiä tuloksia koivuai-kaan oireilevilla potilailla, vaikka rinnalla testatut toisen valmistajan koivu- ja leppä-valmisteet antoivat myönteisen tuloksen (koivu ja leppä ristireagoivat).

Allergeenilaboratorion tutkimuksissa voitiin valmiste-erien välillä osoittaa selvä lasku koivu-allergeeniaktiivisuudessa sekä immunospot- että RAST-inhibitio-tutkimuksissa.

Valmistajaan otettiin yhteyttä, joka vahvisti tilanteen. Jatkossa valmiste pyritään saamaan lähemmäksi aktiivisuusspesifikaatioiden ylärajaa.

### Poikkeavat tulokset

Kun tietty allergeeniraaka-aine todetaan labiiliksi tai vahvuus muuten olemattomaksi, iho- ja allergiasairaalan ihopistotesteissä voidaan käyttää muita vaihtoehtoja, kuten toisten valmistajien tuotteita tai tuoreita raaka-aineita (omena, porkkana) tai potilaan ”omia” aineita.

### Allergeenilaboratorio vertaa vaihtoehtovalmisteita aktiivisesti

Jos tietyllä allergeenivalmisteella saadaan toistuvasti ”poikkeavia” tuloksia, voi yhteyttä ottaa Lääkelaitokseen tai HYKS:n iho- ja

allergiasairaalan allergeenilaboratorioon. Mikäli allergeenivalmisteiden käytöstä aiheutuu potilaalle vaikea allergiareaktio (anafylaksia), ilmoituksen voi tehdä iho- ja allergiasairaalan anafylaksiarekisteriin täyttämällä lomake ”Ilmoitus vaikeasta allergiareaktiosta” ([www.hus.fi/anafylaksia-lomake](http://www.hus.fi/anafylaksia-lomake)).

- *Allergeeniaktiivisuus voi poiketa eri valmistajien tuotteissa, vaikka allergeeniraaka-aine olisi sama. Aktiivisuus vaihtelee, vaikka kaikki valmistajat käyttäisivät biologisia yksiköitä, koska vakioinnissa on eroja. Valmisteen aktiivisuutta ei siten voi arvioida pakkausmerkintöjen perusteella, vaan selvityksiin tarvitaan sekä in vivo että in vitro tutkimuksia. Suomessa tämä on mahdollista vain HYKS:n iho- ja allergiasairaalassa.*

- *Vaikeuksista huolimatta valmistajat pyrkivät vakioimaan ainakin myyntiluvalliset allergeenivalmisteet ja pitämään tuotteet mahdollisimman tasalaatuisina erästä toiseen.*

- *Allergian tutkimuksissa ja hoidossa tarvitaan luotettavia valmisteita, mutta parhaan tuloksen saavuttamiseksi tarvitaan myös taitava testaaja ja osaava tulkitsija.*

### Kirjallisuus

Hannuksela M, Mäkinen-Kiljunen S. Ristiin reagoivat ruoka-allergeenit. Duodecim 2007;123:1955–62.

Mäkinen-Kiljunen S, Petman L, Haah-tela T. Frequency of positive skin prick tests – is it all quality of allergen extracts? XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), Abstract Nro 362, p. 111, Wien 10–14.6.2006

Mäkinen-Kiljunen S. Prick-ihopistotestivalmisteiden laadunvalvonta. Laadun-tarkkailupäivät 8–10.2.2007. Labquali-ty – päivien luentolyhennelmät., s. 26–7. Moodi. ISSN 0359-2197.

Mäkinen-Kiljunen S. Ei ole kaikki mil-tä näyttää. Suomen Lääkärilehti 2008; 63:484–5.

Mäkinen-Kiljunen S. Laboratoriotutki-mukset apuna allergeenien selvittelyssä. Duodecim 2008;124:1237–45.

Määttänen M, Kaila M. Ihopistoko-keen suorittaminen Suomessa: suositus ja käytäntö. Suomen Lääkärilehti 2004;59:1927–31.

## Katsaus terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden vaaratilanneilmoituksiin

*Lääkelaitos valvoo ja edistää terveydenhuollon laitteiden ja tarvikkeiden turvallista käyttöä. Yksi osa tätä työtä on vaaratilanneilmoitusten käsittely ja niihin liittyvien tapahtumien selvittäminen yhdessä laitevalmistajien ja laitteiden käyttäjien kanssa. Vaaratilanteista ilmoittaminen on lakisääteinen velvollisuus. Näitä ilmoituksia saadaan käyttäjiltä, valmistajilta ja muiden maiden viranomaisilta. Lääkelaitos kokoaa yhteen eri lähteistä tulevat ilmoitukset muodostaen kokonaiskuvan tapahtumista. Ilmoituksista saatavaa tietoa käytetään vaaratilanteiden ennalta ehkäisyyn. Yhdessä Euroopan talousalueen jäsenmaassa havaitun tapahtuman tietoja hyödynnetään tarvittaessa myös muissa jäsenmaissa. Vaaratilanneilmoituksista kerättyä tietoa voidaan tarkastella turvallisuuskäsitteiden lisäksi myös ilmoitusjärjestelmän toimivuuden kannalta.*

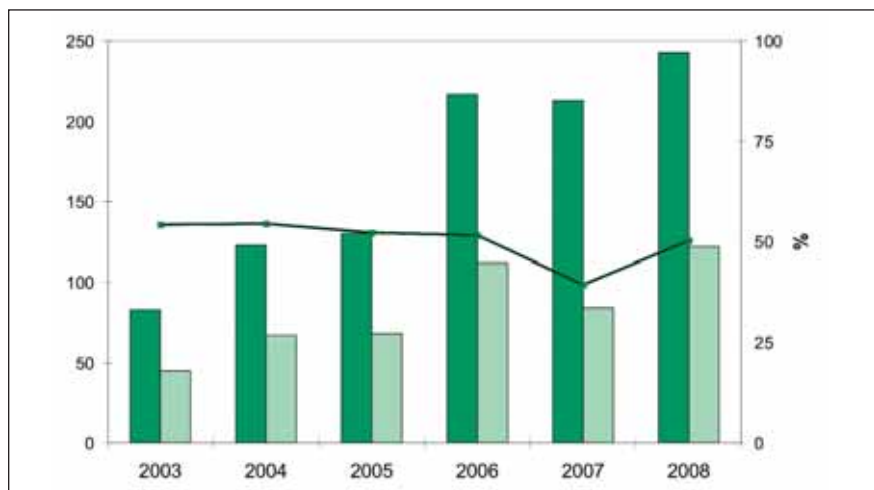
### Vaaratilanteen ilmoittaminen

Vaaratilanneilmoituksen lähtökohtana on terveydenhuollon laitteeseen tai tarvikkeeseen liittyvä tilanne, josta aiheutuu tai olisi voinut aiheutua vakavaa haittaa potilaalle, henkilöstölle tai muulle henkilölle. Toimivan vaaratilannejärjestelmän edellytyksenä on, että vaaratilanteet tunnistetaan ja että niistä ilmoitetaan. Laitteiden ja tarvikkeiden käyttäjät ovat tässä avainasemassa. Ilman heitä tieto tapahtumasta ei kulje eteenpäin. Laitteen käyttäjän tulee tehdä vaaratilanneilmoitus Lääkelaitokselle ja raportoida tapahtumasta myös laitevalmistajan edustajalle. Vaaratilanteessa mukana ollut laite ja siihen liittyvät materiaalit tulee säilyttää sellaisenaan, kunnes valmistaja on saanut mahdollisuuden todentaa ja dokumentoida tapahtuman. Nykyisessä eurooppalaisessa järjestelmässä vastuu tapahtuman selvittämisestä on valmistajalla. Valmistaja raportoi vaaratilanteen sekä siihen liittyvät suunnitellut ja toteutetut toimenpiteet sen maan viranomaiselle, jossa tapahtuma on sattunut. Vaaratilanneilmoitusten käsittelyä kuvaava prosessi on esitetty kuvassa 6.

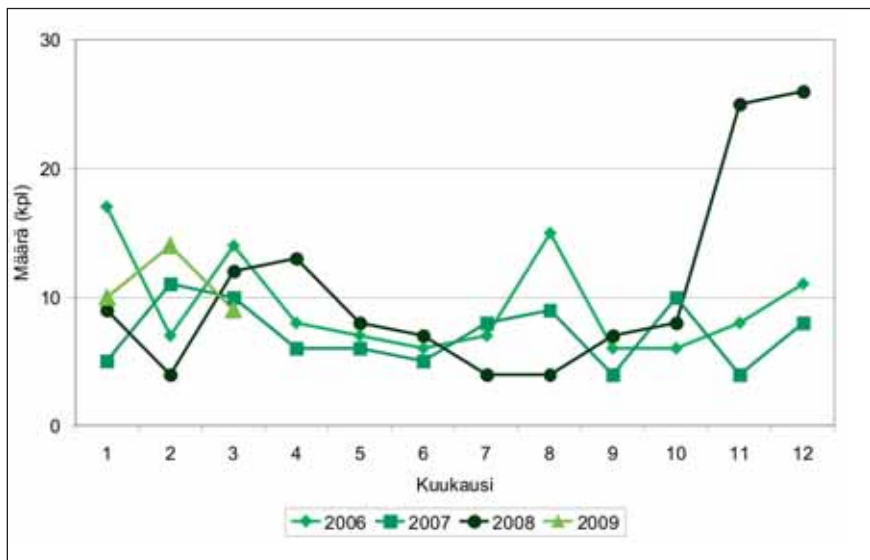
Vaaratilanteista ilmoittaminen on ohjeistettu sekä laitteiden

käyttäjille että laitevalmistajille (Lääkelaitoksen ohje 4/2005 ja 5/2005). Vaaratilanteen tunnistaminen ja ilmoituksen tekeminen tuntuu olevan nykyisestä ohjeistuksesta huolimatta edelleen vaikeaa. Lääkelaitos lähestyi terveydenhuollon yksiköitä vuoden 2008 lokakuussa kirjeellä, jossa muistutettiin ilmoitusvelvollisuudesta ja annettiin konkreettisia esimerkkejä ilmoitettavista vaaratilanteista, jotta vaaratilanteiden tunnistaminen olisi helpompaa. Lisäksi korostettiin, että ilmoitusmenettely on laiteturvallisuuden edistämistä ja ettei syyllisiä etsitä.

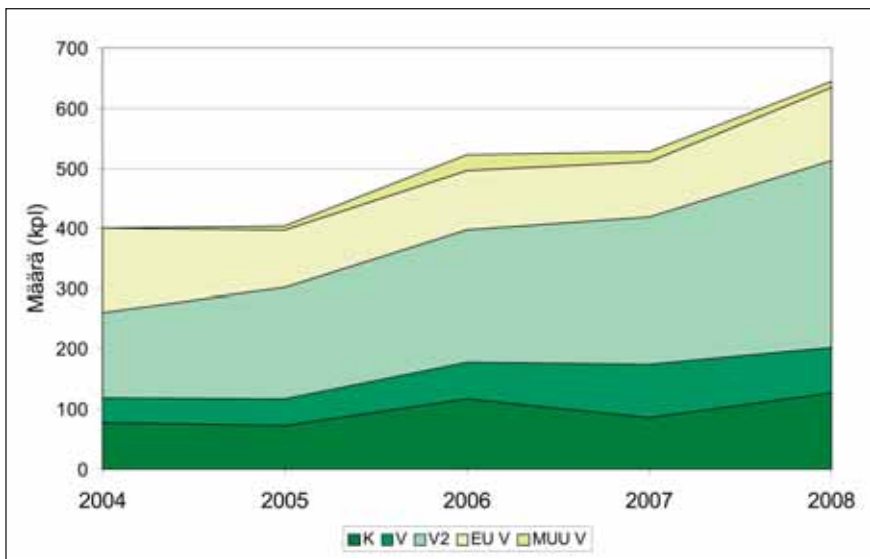
Viime vuosina terveydenhuollon yksiköissä on otettu käyttöön vapaaehtoisia yksikön sisäisiä vaaratapahtumien raportointijärjestelmiä, jotka omalta osaltaan edistävät laitteisiin liittyvien vaaratilanteiden tunnistamista ja raportointia myös viranomaiselle. Muistuttamista, motivointia, ohjeistusta ja koulutusta tarvitaan jatkossakin. Sekä ammattimaiset käyttäjät että laitevalmistajat ilmoittavat edelleen vain osan tapahtumista Lääkelaitokselle. Kuvassa 1 on tarkasteltu käyttäjien ilmoittamien tapahtumien määrää suhteessa niihin laitevalmista-



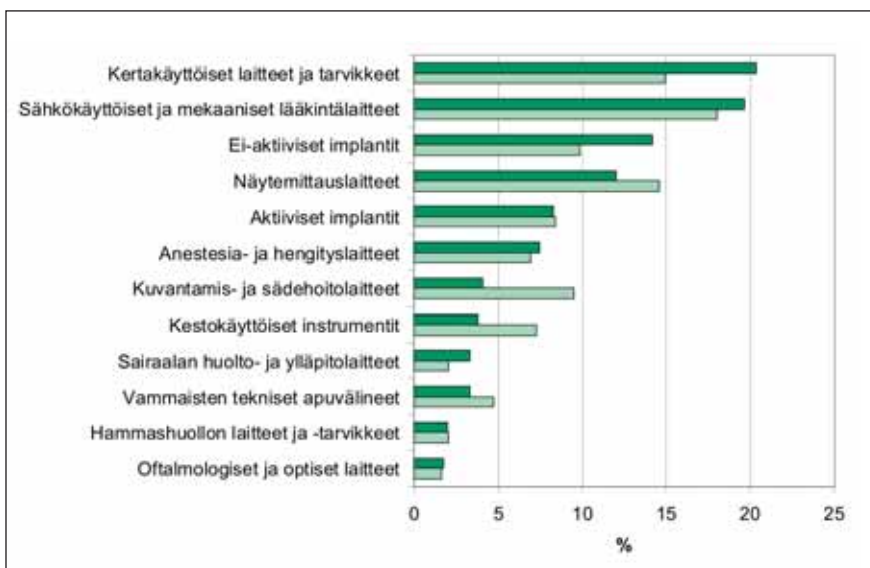
Kuva 1. Suomessa ilmoitettujen vaaratilanteiden määrä vuosittain. Laitevalmistajien (tummempi pylväs) ja käyttäjien ilmoitukset (vaaleampi pylväs). Viiva kuvaa näiden ilmoitusten suhdetta (%-asteikko oikealla).



Kuva 2. Käyttäjien tekemät ilmoitukset (kpl) kuukausittain vuosilta 2006–2009.



Kuva 3. Ilmoitusmäärien kehitys viideltä viime vuodelta (Suomea koskevat ilmoitukset).



Kuva 4. Eri laiteryhmiin jakautuneiden vaaratilanneilmoitusten suhteellinen osuus prosenteina. Tummempi jakauma on keskiarvo vuosilta 2000–2007 ja vaalempi on vuoden 2008 jakauma.

jien ilmoituksiin, jotka koskevat Suomessa tapahtuneita vaaratilanteita. Ilmoitusten vuosittaisesta määrästä riippumatta käyttäjien ilmoittamien tapahtumien osuus on noin puolet laitevalmistajien raportoimista. Kaaviota tarkastellessa on huomioitava, että kaikki valmistajatkaan eivät aina raportoi vaaratilannetta. Jokaisesta Suomessa tapahtuneesta vaaratilanteesta tulisi olla sekä käyttäjän että valmistajan ilmoitus.

Toinen ilmoitusaktiivisuudesta kertova kaavio on esitetty kuvassa 2, jossa käyttäjiltä saatujen ilmoitusten määrää on tarkasteltu kuukausittain kolmen vuoden osalta. Vuoden 2008 lokakuussa lähetetyn muistutuskirjeen jälkeen ilmoitusaktiivisuus kohosi muutaman kuukauden ajaksi noin kolminkertaiseksi aikaisempaan tasoon verrattuna.

### Vaaratilanneilmoitusten määrät

Ilmoitusten vuosittaiset kokonaismäärät ovat olleet jatkuvassa kasvussa (kuva 3). Tätä kasvua ei voi tulkita tuoteturvallisuuden heikentymiseksi tai käyttövirheiden kasvuksi, vaan kyseessä on lähinnä tiedonkulun, ilmoitusjärjestelmän ja turvallisuuskulttuurin kehittyminen. Vaaratilanneilmoitusten määrän kasvu koskee lähes kaikkia ilmoittajaryhmiä eli ammattimaisia käyttäjiä, kotimaisia ja ulkomaisia valmistajia sekä viranomaisia.

Kuvassa 3 esitetyt ilmoittajat ovat alhaalta lukien käyttäjät (K), kotimaiset valmistajat (V), ulkomaiset valmistajat (V2), Euroopan talousalueen viranomaiset (EU V) ja muut viranomaiset (Muu V). Kaavio sisältää vain Suomessa käytössä oleviin laitteisiin liittyvien ilmoitusten osuuden. Näiden ilmoitusten lisäksi Lääkelaitos saa myös sellaisia viranomaisilmoituksia, joihin liittyvät tuotteet eivät ole Suomen markkinoilla. Vuonna 2008 Lääkelaitoksen käsittelemien vaaratilanneilmoitusten kokonaismäärä oli lähes 1 000, joista noin kaksi kolmasosaa liittyi Suomessa käytössä oleviin laitteisiin ja tarvikkeisiin.



Vaaratilanneilmoitusten määrästä ei voi tehdä kovin yksityiskohtaisia päätelmiä muun muassa siksi, että samasta tapauksesta voi olla useita ilmoituksia. Suomessa tapahtuneesta vaaratilanteesta saadaan ilmoitus aluksi joko käyttäjältä tai valmistajalta. Koska molemmilla ilmoituksilla on merkitystä kokonaiskuvan muodostamiseksi, puuttuva ilmoitus pyydetään tarvittaessa. Ulkomaisten valmistajien ilmoituksia seuraa usein myös viranomaisen ilmoitus, jossa jaetaan tietoa laajemmin muille jäsenvaltioille. Vaaratilanneilmoitusten määrää lisää tapahtuman tutkimisen jälkeen ilmoitettava valmistajan erillinen korjaava toimenpide, esimerkiksi tuotteen poisvetäminen markkinoilta.

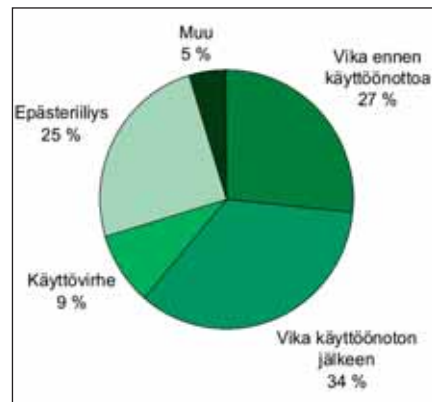
### Vaaratilanteisiin liittyvät tuoteryhmät

Yhteisen tiedon käsittelyn mahdollistamiseksi Euroopassa on jo pidempään käytetty standardisoitua (EN ISO 15225) laiteryhmittelyä. Tarkasteltaessa vaaratilanneilmoituksia laiteryhmittäin nousee esiin neljä laiteryhmää: kertakäyttötuotteet, sähkökäyttöiset ja mekaaniset lääkintälaitteet, näyttemittauslaitteet (= IVD-tuotteet), sekä ei-aktiiviset implantit (kuva

4). Standardiin perustuvat laiteryhvät eivät ole markkinoilla olevien tuotteiden määrää ajatellen yhtä suuria. Siksi esimerkiksi sähkökäyttöiset ja mekaaniset laitteet -ryhmä on vahvasti edustettuna vaaratilanneilmoituksissa. Tyypillisiä tämän ryhmän laitteita ovat potilasvalvontalaitteet ja defibrillaattorit. Kertakäyttöisissä terveydenhuollon laitteissa olleet vaaratilanteet ovat olleet pääasiassa käytön aikana tapahtuneita mekaanisia vaurioitumisia esimerkiksi katetreilla. Vakavia nämä tilanteet ovat yleensä silloin, kun osia laitteesta jää kehon sisään. Ei-aktiivisten implanttien vaaratilanteet ovat koskeneet useimmiten ortopedisia implantteja, erityisesti tekoniveliä. Lääkelaitos pystyy seuraamaan tekoniveliä laatuvaaratilanneilmoitusten lisäksi myös implanttirekisterin tietojen avulla.

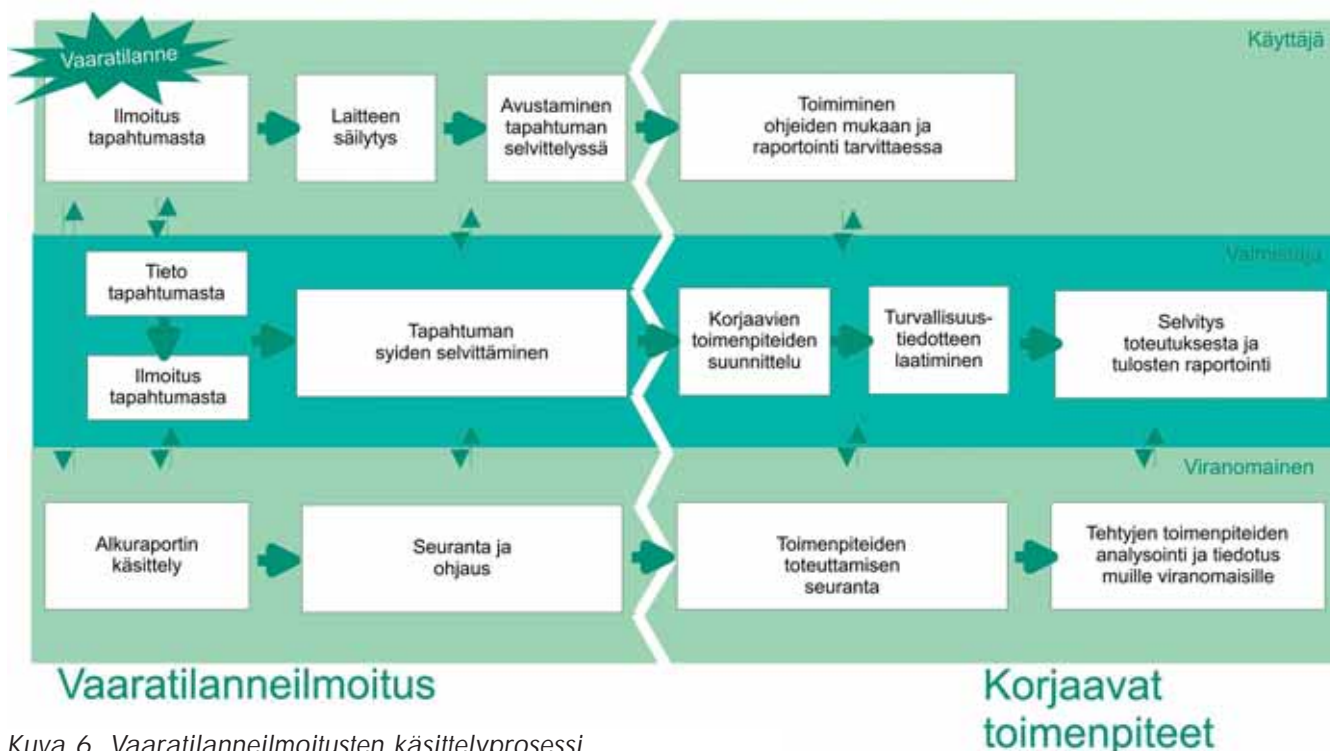
Kuvan 4 perusteella vuoden 2008 vaaratilanneilmoitusten jakautuminen eri laiteryhmiin vastaa suhteellisen hyvin pitkäaikaisesta keskiarvoa. Eniten muutosta on tapahtunut kuvantamislaitteisiin ja kestäkäyttöisten instrumentteihin liittyvien ilmoitusten osalta, joiden suhteellinen osuus on kaksinkertaistunut.

Sähkökäyttöisten ja mekaanisten laitteiden yleisnimikkeen alta



Kuva 5. Suomessa 2008 tapahtuneiden vakavien vaaratilanteiden syiden jakautuminen.

on syytä tuoda esiin defibrillaattorit. Ulkoista defibrillaattoria käytetään sekä potilaan elvytykseen että rytminsiirtoihin. Sisäiset defibrillaattorit ovat elämää ylläpitäviä laitteita antaessaan sydäntä tahdittavan iskun aina, kun ne havaitsevat defibrilloitavan rytmin. Defibrillaattoreiden toimimattomuus saattaa olla kohtalokasta potilaalle. Viimeisen viiden vuoden aikana defibrillaattoreihin liittyviä vaaratilanteita on ilmoitettu 30–34 kappaletta vuosittain. Näistä hieman yli puolet koskee ulkoisia defibrillaattoreita. Tyypillinen vaaratilanne on käytössä yleistyneiden puoliautomaattisten defibrillaattoreiden toimintahäiriö, jolloin laite ei tunnista defibrilloitavaa rytmiä. Elvytys varsin



Kuva 6. Vaaratilanneilmoitusten käsittelyprosessi.

kin akuutissa tilanteessa vaatii defibrillaattorilta suurta luotettavuutta kaikissa olosuhteissa.

### Vaaratilanteiden syyt

Kuvassa 5 on esitetty vakavien vaaratilanteiden syiden jakautuma Suomea koskevien vakavien vaaratilanteiden osalta vuonna 2008. Jakaumassa ei ole tapahtunut oleellista poikkeamaa aiempiin vuosiin verrattuna. Valtaosa vaaratilanteista johtuu siitä, että laite vioittuu käyttöönoton jälkeen tai on viallinen jo ennen käyttöönottoa. Viat voivat olla joko mekaanisia tai sähköisiä. Käyttövirheiden osuus on 10 prosentin luokkaa.

### Turvallisuustiedotteet

Laiteturvallisuustiedotteet on yksi väline, jonka avulla Lääkelaitos pyrkii ennalta ehkäisemään uusien vaaratilanteiden syntymistä. Turvallisuustiedotteiden tustalla on pääsääntöisesti useampia samaan tuotteeseen tai laitetyypin liittyviä vaaratilanneilmoituksia. Tiedotteita julkaistaan keskimäärin 1–2 kappaletta vuodessa. Viimeisin alkuvuodesta julkaistu turvallisuustiedote koskee enteraalisten annosteluletkujen liitäntöjä. Kaikki julkaistut laiteturvallisuustiedotteet löytyvät Lääkelaitoksen verkkosivulta molemmilla kotimaisilla kielillä. Laiteturvallisuustiedotteita löytyy myös muiden jäsenmaiden viranomaisten julkisilta verkkosivuilta, esimerkiksi Iso-Britannian viranomaisen MHRA:n sivuilta.

### Viranomaisten välinen yhteistyö

Vaaratilanneilmoitusjärjestelmä on vakiintunut suhteellisen hyvin toimivaksi työkaluksi. Vastuun- tuntoiset laitevalmistajat lähettävät rutiininomaisesti tiedon vaaratilanteen selvittämisen tuloksena tehtävistä korjaavista toimenpiteistä kaikkien niiden jäsenmaiden viranomaisille, joissa laite on markkinoilla. Jos laitevalmistaja ei syystä tai toisesta tiedota muita jäsenvaltioita korjaavista toimenpiteistä, voi vastuuviran-

omainen välittää tietoa muiden jäsenvaltioiden viranomaisille. Nämä *Medical Devices Vigilance*-ilmoitukset tehdään yhteistä lomakepohjaa käyttäen. Kuvassa 3 viranomaisilmoitusten osuudet näkyvät keltaisina (EU V ja Muu V).

Viranomaisilmoituksia tehtiin vuonna 2008 yhteensä 308 kpl. Eri jäsenmaiden tekemien viranomaisilmoitusten määrät ja referenssitiedot on luettavissa komission julkisilta verkkosivuilta.

### Vaaratilanneilmoituksiin liittyvä uusi ohjeistus

EU:n komissio on ohjeistanut vaaratilanneilmoittamista hiljan ilmestyneessä oppaassa *Guidelines on a Medical Devices Vigilance System* (MEDDEV 2.12/1 Rev 5.5.). Tämä opas tulee soveltuvin osin korvaamaan Lääkelaitoksen aiemmat ohjeet vaaratilanteesta ilmoittamisesta. Aiempaan menettelyyn nähden muutoksena ovat muun muassa käyttövirheiden mukaan ottaminen valmistajien ilmoitusjärjestelmään sekä uudet tiukemmat ilmoitusaikarajat. Tähän asti ilmoitus on pitänyt tehdä vakavuuden mukaan joko 10 tai 30 päivän sisällä, mutta uudessa ohjeessa on otettu mukaan uusi 48 tunnin aikaraja koskemaan niitä tapauksia, jotka ovat erittäin vakavia ja joissa kansanterveysnäkökohdat vaativat nopeaa reagointia.

### Toiminnanharjoittajan vaaratilanneilmoitus

Uusi terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita koskeva lakiehdotus odottaa parhaillaan käsittelyä. Lakiehdotus sisältää yhtenä uutena asiana toiminnanharjoittajan vaaratilanneilmoitusvelvollisuuden. Toiminnanharjoittajalla tarkoitetaan muun muassa maahan- tuojaa, jakelijaa, asentajaa tms. toimijaa ketjussa, jossa laite tai tarvike siirtyy valmistajalta lopputukäyttäjälle. Käytännössä tämä tarkoittaa vaaraan johtavien tilanteiden ja laitevirheiden yhä parempaa havaittavuutta sekä todennäköisesti myös käsiteltävien ilmoitusten määrän kasvua.

• *Vaaratilanneilmoitusjärjestelmä on saatu yhdenmukaistettua ja vakiinnutettua Euroopan talousalueen jäsenmaihin. Tapahtuma- ja tilastotietoa on kertynyt paljon jo useilta vuosilta.*

• *Yksittäisen vaaratilanneilmoituksen käsittely on aina luottamuksellista, mutta jatkossa pitäisi entistä paremmin kyetä hyödyntämään suodatettua tietoa vaaratilanteiden ennaltaehkäisyyn. Terveystiedon laitteiden ja tarvikkeiden käyttäjät tulisi saada palautteen ja tiedottamisen kautta motivoitua aiempaa paremmin ilmoitusten tekemiseen.*

• *Käsiteltävien vaaratilanneilmoitusten kokonaismäärän jatkuva kasvu on haasteellista. Käyttöönotetut sähköiset ilmoituslomakkeet mahdollistavat ilmoitusten nopeamman käsittelyn ja tehokkaamman hyödyntämisen.*

### Aiheeseen liittyviä linkkejä

Lääkelaitoksen vaaratilanneilmoituslomakkeet ja ohjeistus: [http://www.laakelaitos.fi/laitteet\\_ja\\_tarvikkeet/ilmoitus\\_vaaratilanteesta](http://www.laakelaitos.fi/laitteet_ja_tarvikkeet/ilmoitus_vaaratilanteesta)

Komission opas MEDDEV 2.12/1 rev 5: Medical Devices Vigilance System [http://ec.europa.eu/enterprise/medical\\_devices/meddev/meddev\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/meddev/meddev_en.htm)

Viranomaisten www-sivut ja muut yhteystiedot: [http://ec.europa.eu/enterprise/medical\\_devices/ca/list\\_ca.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/ca/list_ca.htm)

Laki lääkinnällisistä laitteista – esitys sosiaali- ja terveysministeriölle 29.9.2008: [http://www.laakelaitos.fi/laitteet\\_ja\\_tarvikkeet](http://www.laakelaitos.fi/laitteet_ja_tarvikkeet)

Lääkelaitoksen lakkauttamisen ja Lääkealan uuden viraston perustamisen myötä terveydenhuollon laitteita ja tarvikkeita koskevat tehtävät on esitetty siirrettäväksi Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontaviraston Valviran tehtäväksi (ks. pääkirjoitus).

## Mistä tietoa eläinlääkkeistä?

*Eläinlääkäri, apteekkilainen ja eläimen omistaja tarvitsevat tietoa eläinten lääkkeistä. Lääkittäviä eläinlajeja on monia ja niiden koot, rodut ja tyytit vaihtelevat. On vaarallista olettaa, että tietoa ihmisen lääkkeen käytöstä voidaan soveltaa eläimeen. Oikean lääketiedon löytäminen voi olla elämän ja kuoleman kysymys.*

### Valmisteyhteenvedo

Lääkevalmisteen valmisteyhteenvedo eli SPC (*summary of product characteristics*) on dokumentti, jolla on erityinen, viranomaisten määräämä rooli. Valmisteyhteenvedoon pyritään keräämään käyttäjän kannalta tärkeä tieto jo lääkevalmisteen myyntilupaa haettaessa. Sen tiedot perustuvat selkeästi määritettyihin kriteereihin. Esimerkiksi lääkevalmisteen haittavaikutuksen odotettavuus riippuu siitä, onko se mainittu valmisteyhteenvedossa. Jollei sitä ole mainittu, haittavaikutus luokitellaan odottamattomaksi ja siihen täytyy suhtautua erityisen vakavasti.

Valmisteyhteenvedo on dynaaminen asiakirja, jota muokataan valmisteen koko elinkaaren ajan, kun lääkkeestä saadaan lisää tietoa. Jos esimerkiksi ilmenee aiemmin tuntemattomia haittavaikutuksia, ne lisätään valmisteyhteenvedoon. Aloite muutokseen voi tulla sekä lääkkeen myyntiluvan haltijalta että lääkeviranomaiselta. Valmisteyhteenvedo tarkistetaan ja tarvittaessa päivitetään aina myyntiluvan uudistamisen yhteydessä.

On hyvä muistaa, että vaikka vaikuttava aine olisi sama, eri lääkevalmisteiden ominaisuudet saattavat olla erilaisia. Valmisteyhteenvedo sisältää valmistekoh-

taista tietoa, mutta myös yleisempää tietoa lääkeaineesta ja lääkeaineluokasta. Kun eläinlääkäri ottaa uuden lääkevalmisteen käyttöön, tulee valmisteyhteenvedoon perehtyä huolellisesti. Usein kyselyt lääkevalmisteesta koskevat seikkoja, jotka ovat selkeästi selostettu valmisteyhteenvedossa.

Valmisteyhteenvedo on tarkoitettu ensisijaisesti eläinlääkärin käyttöön. Sen terminologia on lääketieteellinen eikä välttämättä maallikon helposti ymmärrettävissä. Koska valmisteyhteenvedon muoto on samanlainen koko EU:ssa, sitä on helppo lukea myös muilla kuin omalla äidinkiellällä.

Suomessa myyntiluvallisten eläin- ja ihmislääkkeiden valmisteyhteenvedot löytyvät Lääkelaitoksen verkkosivuilta (1) ja *Pharmaca Fennica* ja *Pharmaca Fennica Veterinaria* -kirjasta. Myös myyntiluvan haltijat julkaisevat niitä omilla verkkosivullaan. Koska lääkkeiden markkinoinnin pitää perustua valmisteyhteenvedon tietoihin, mainokset usein sisältävät valmisteyhteenvedon tiedot lyhennettyinä.

Jos eläinlääkevalmiste on saanut keskitetyn myyntiluvan, sen valmisteyhteenvedo löytyy Euroopan Lääkeviraston EMEAn EPAR-tiedostosta kaikilla kansallisilla kielillä (2).

### Pakkausseloste

Lääkevalmisteen pakkauksessa on lähes aina mukana pakkausseloste. Usein seloste heitetään pois ulkopakkauksen mukana, vaikka se on mitä käyttökelpoisin dokumentti.

Pakkausseloste on valmisteyhteenvedo tiivistettynä ja maallikon kielelle käännettynä. Sen sisältö keskittyy käyttäjän tarpeisiin. Esimerkiksi sellaiset käyttäjälle tärkeät seikat kuin annostelu, varoitukset ja mahdolliset haitat esitetään yksityiskohtaisesti. Eläinlääkärin on usein tarkoituksenmukaista neuvoa lääkkeen käyttäjää etsimään tietoja pakkausselosteesta, sen sijaan että hän yrittäisi kertoa lääkkeen kaikkia ominaisuuksia hoitotilanteessa, missä uusien asioiden tulva nopeasti hämmentää ihmisen.

### Erityisluvalliset eläinlääkkeet

Jos yksittäisen eläimen tai eläinryhmän hoitoon ei ole käytettävissä myyntiluvallista lääkettä, Lääkelaitos voi myöntää erityisluvan lääkevalmisteen kulutukseen luovuttamiselle. Koska eläinlääkärin tulee perustella lääkkeen tarve erityislupahakemuksessa, oletetaan, että lääke, sen annostus ja käyttötarve ovat hänelle tuttuja. Tietoja erityisluvan vaativista lääkevalmisteista eläinlää-



kintään löytyy Lääkelaitoksen verkkosivuilta (3). *Erityislupavalmisteet eläimille* -luettelosta löytyvät lääkevalmisteet eläinlajeittain.

Lisäksi Lääkelaitos on myöntänyt määräaikaisen erityislupaan joillekin eläinlääkevalmisteille, joille ei tarvitse hakea erikseen erityislupaa. Luettelo näistä eläinlääkevalmisteista lisätietoineen on myös Lääkelaitoksen verkkosivuilla PDF-tiedostona (4).

Koska erityislupavalmisteita ei saa markkinoida, niiden valmisteyhteenvedoja ei välttämättä löydy helposti. Niitä voi kysyä valmisteen maahantuojalta. Muualla Euroopassa myytävien eläinlääkkeiden valmisteyhteenvedoja voi löytää hakemalla valmistajien tai kansallisten viranomaisten verkkosivuilta. Esimerkiksi Ruotsin (5) ja Alankomaiden (6) viranomaisten verkkosivuilta löytyy tiedot monista eläinlääkkeistä, jotka eivät ole myyntiluvallisia Suomessa. *National Office of Animal Health* (NOAH) julkaisee perustiedot Britanniassa myyntiluvallisista eläinlääkkeistä, joista monia ei markkinoida Suomessa (7). Lääkevalmisteita voi hakea vaikuttavan aineen perusteella.

Eläinlääkkeen valmisteyhteenvedoa voi etsiä internetin hakukoneella, mutta näin löytyvän yhteenvedon päiväys on paras tarkistaa. Valmisteyhteenvedoja voi joutua kääntämään melko eksoottisista vieraista kielistä.

### Muita tietolähteitä

Eläinlääkkeisiin liittyvät lait ja asetukset löytyvät maa- ja metsätalousministeriön verkkosivulta (8). Eläinlääkärin eniten tarvitsema dokumentit lienevät asetukset 6/EEO/2008 (lääkitsemisasetus) ja 7/EEO/2008 (määrämisasetus). Viranomaismääräyksiä löytyy myös Lääkelaitoksen verkkosivuilta (9). Eviran verkkosivuilla on ajankohtaista tietoa hevosille sallituista lääkeaineista (10) ja mikrobilääkkeiden käytöstä (11).

*Off label* -käyttö eli lääkkeiden käyttö sellaiseen käyttötarkoitukseen tai tavalla, joka ei ole voimassa olevan valmisteyhteen-

vedon mukainen, on hyväksyttävää rutiinia eläinten hoidossa. Valmisteyhteenvedon hyöty *off label* -käyttöön liittyvän tiedon etsimisessä on rajallinen. Jos esimerkiksi haluaa löytää hevosen hoitoon tarkoitetun lääkkeen annosta aasille, tietoa täytyy etsiä muualta.



Kirjat ovat kalliita ja jäävät nopeasti jälkeen tieteellisestä kehityksestä. Vaikka kirjan merkitys tietokoneaikakaudella on pienentynyt, moni eläinlääkäri pitää yllä käsikirjastoa. Suosittuja eläinlääketiedon lähde teoksia ovat **Plumb's Veterinary Drug Handbook** (Iowa State University Press) ja British Veterinary Associationin julkaisema **Veterinary Formulary**. Molemmista on menossa kuudes painos. **Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine** (Blackwell Publishing) on erinomainen tietolähde mikrobilääkkeiden käytöstä eläimille.

Lääketieteelliset tietokannat, esimerkiksi **eViiKKI**, **CAB**, **PubMed**, **FSTA** ja **ScienceDirect** ovat hyviä lääketiedon lähteitä. Eläinlääkäriliiton jäsenet voivat hakea tutkimusten yhteenvedoja **EläinVetMed Resource** -tietokannasta. Tietokannoista pääsee enimmäkseen lukemaan yhteenvedoja, jotka ovat avaimenreikänäkymiä tutkimukseen. Lukijan on syytä muistaa, ettei tiivistelmä tarjoa paljon tietoa kysymyksenasettelusta, tutkimuksen laajuudesta eikä mahdollisista ongelmista.

**IVIS** (International Veterinary Information Service) on eläinlääketieteellinen kirjasto, joka vaatii rekisteröitymisen (12). IVIS-verkon nettipalvelut ovat ilmaisia. Maksullinen **VIN** on eläinlääkinnällinen tietopankki, joka tarjoaa keskustelumahdollisuuden ja asiantuntijoiden konsulttiapua (13).

### Hyödyllisiä linkkejä

- Suomen myyntiluvallisten lääkkeiden valmistetiedot

1. <http://www.laakelaitos.fi/Lääkehaku>

2. <http://www.emea.europa.eu/htms/vet/epar/eparintro.htm>

- Tietoja erityisluvallisista lääkevalmisteista

3. <http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/elainlaakkeet/erityisluvalliset>

4. [http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/elainlaakkeet/erityisluvalliset/tarpeelliset\\_ei\\_lupaa.html](http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/elainlaakkeet/erityisluvalliset/tarpeelliset_ei_lupaa.html)

- Muiden maiden lääkeviranomaisten sivuja

5. <http://www.lakemedelsverket.se>

6. <http://www.cb-g-meb.nl/cb-g/nl>

7. [www.noah.co.uk](http://www.noah.co.uk)

- Lait ja asetukset

8. [http://www.wb.mmm.fi/el/laki/B-hakemiston\\_kohdasta\\_Lääkkeet](http://www.wb.mmm.fi/el/laki/B-hakemiston_kohdasta_Lääkkeet)

9. [http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/elainlaakkeet/vet\\_saadokset](http://www.laakelaitos.fi/laaketeollisuus/elainlaakkeet/vet_saadokset)

- Muita linkkejä

10. [http://www.evira.fi/portal/fi/elaimet\\_ja\\_terveys/l\\_kitsemisen/laakeluettelot/](http://www.evira.fi/portal/fi/elaimet_ja_terveys/l_kitsemisen/laakeluettelot/)

11. <http://www.evira.fi/uploads/WebShopFiles/1242284452057.pdf>

12. <http://www.ivis.org>

13. <http://www.vin.com>